UNTERSUCHUNGEN ZUM PROBLEM DES NORMALBEREICHS

Peter Sandel

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0002

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus dem Institut für Klinische Chemie
am Klinikum Großhadern der Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Knedel

UNTERSUCHUNGEN ZUM PROBLEM DES NORMALBEREICHS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilian Universität zu München

vorgelegt von
Peter Sandel
aus
München
1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. W. Vogt
1. Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Knedel
2. Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Überla
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.Aug.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Einleitung	1
2 Methodik	3
2.1 Referenzkollektiv	3
2.2 Abnahmebedingungen	3
2.3 Abnahmetechnik und Probenbehandlung	4
2.4 Analytische Methoden	4
2.5 Statistische Methodik	5
2.5.1 Gruppenaufteilung	5
2.5.2 Ermittlung signifikanter Korrelationen	5
2.5.2.1 Datentransformation zur Anpassung an Normalverteilung	6
2.5.2.1.1 Minimierung der Verteilungsschiefe	6
2.5.2.1.2 Reduzierung positiver Wölbung	7
2.5.3 Bereinigung des Probandenkollektivs	7
2.5.4 Ermittlung der Referenzverteilungen	7
2.5.5 Vergleich der unter verschiedenen Bedingungen . ermittelten Grenzen	9
2.5.6 Ermittlung der Abhängigkeit der Werte vom Lebensalter und vom Relativgewicht	10
3 Ergebnisse	11
3.1 Referenzkollektiv	11
3.2 Analytische Methoden	11
3.3 Häufigkeitsverteilung der Ausgangsdaten	12
3.4 Korrelationen der Laborgrößen untereinander	16
3.5 Ausschluß von Probanden bzw. von Einzelwerten	17
3.6 Summenhäufigkeiten und Näherungsfunktionen	17
3.7 Vergleich der 5%- und 95%-Grenzen bei den verschiedenen Bereinigungsstufen	22

Seite

3.8 Vergleich der Berechnungsergebnisse 23

3.9 Korrelationen zu Lebensalter und Relativgewicht 28

3.9.1 Beziehung zum Lebensalter 28

3.9.2 Beziehung zum Relativgewicht 31

4 Diskussion 33

4.1 Zum Begriff "Normalbereich" 33

4.1.1 Begriffsproblematik 33

4.1.2 Deutungen des Begriffs "Normal" 33

4.1.3 "Normalbereich" als Entscheidungskriterium ? 35

4.2 Referenzwerte 36

4.2.1 Folgerung aus der Umbenennung in "Referenzbereich" 37

4.3 Wahl des Referenzkollektivs 38

4.3.1 Bereinigte Referenzkollektive 38

4.3.2 Hospitalisierte gesunde Probanden als Referenzkollektiv 39

4.3.3 Krankenhauspatienten als Referenzkollektiv 40

4.3.4 Ursache des Dilemmas mit dem Referenzkollektiv 40

4.3.5 Neueste Empfehlungen für die Bildung von Referenzkollektiven 41

4.3.6 Das eigene Referenzkollektiv 41

4.4 Probandenbezogene Bedingungen bei der Probennahme 42

4.4.1 Biorhythmische Schwankungen 43

4.4.2 Einfluß körperlicher Belastung 43

4.4.3 Einfluß der Körperlage 44

4.4.4 Möglichkeiten zur Standardisierung 44

4.4.5 Standardisierung bei dieser Untersuchung 45

Seite

4.5 Abnahmetechnik und Probenbehandlung 45

4.5.1 Enzymwirksame Störeinflüsse 45

4.5.2 Abnahmetechnik und Probenbehandlung beim eigenen Kollektiv 46

4.6 Analytische Methoden 47

4.6.1 Beziehung zwischen methodischer und Gesamtvarianz 47

4.6.2 Limitierung des methodischen Fehlers aufgrund der Gesamtvarianz 48

4.6.3 Präzision der hier verwendeten analytischen Methoden 49

4.7 Statistische Auswertung von Referenzwerten 50

4.7.1 Bereichsschätzung unter Voraussetzung von Normalverteilung 50

4.7.2 Normalverteilung ein Naturgesetz ? 51

4.7.3 Bereichsschätzung durch Normalisierung 51

4.7.4 Bereich als Konfidenzintervall 52

4.7.5 Schätzfehler durch Heteroskedastizität 53

4.7.6 Entscheidungsgrenzen zwischen normalen und pathologischen Verteilungen 53

4.7.7 Deskriptive Darstellung der Verteilungen ohne Grenzangaben 54

4.8 Kollektivbereinigung 55

4.8.1 Bereinigung anhand von Fremdwerten ? 55

4.8.2 Bereinigung aus statistischer Überlegung 55

4.8.3 Bereinigung anhand von Laborwerten sinnvoll ? 56

4.9 Summenhäufigkeiten und Verteilungsfunktionen 56

4.10 Transformationen zur Normalisierung 57

4.10.1 Verhalten der Maßzahlen Schiefe, Wölbung und Kolmogoroff-Smirnow-Testgröße 57

4.10.2 Vergleich der Verfahren von COHEN und JOHNSON für $\ln(x-c)$ 58

4.10.3 Reduzierung positiver Wölbung 58

Seite

4.11 Beziehung zu Lebensalter und Relativgewicht 59

4.12 Fragwürdigkeit von Entscheidungsgrenzen 60

4.12.1 Unsicherheiten der Lage von Entscheidungsgrenzen 60

4.12.2 Entscheidungsgrenzen bei mehreren Variablen 61

4.12.3 Ellipsoid als mehrdimensionaler Referenzbereich 61

5 Zusammenfassung 63

5.1 Ausblick 66

6 Tabellen 68

7 Abbildungen 98

8 Literaturverzeichnis 149

1. EINLEITUNG

Durch die ständig zunehmende Anzahl klinisch-chemischer Analysen wird der Arzt im klinisch-chemischen Labor nicht nur vor das organisatorische Problem gestellt, wie die Analysenmengen zu bewältigen sind, sondern - sofern er sich nicht mit der Erstellung reiner Meßwerte allein begnügen will - auch vor ein informatorisches: Er muß die in Form von Analysenergebnissen vorliegenden Nachrichten interpretieren helfen, um - nicht zuletzt im Hinblick auf die Kosten - dem Arzt am Krankenbett ein Maximum an richtiger Informationsausbeute zu ermöglichen. Üblicherweise beschränkt sich die Informationshilfe auch heute noch auf die Bereitstellung von "Normalbereichsgrenzen".

Als diese Arbeit begonnen wurde, hat man an "Normalwerte" noch große Erwartungen geknüpft, was seinen deutlichsten Ausdruck in einem entsprechenden Bundesforschungsauftrag fand (14), obwohl bereits damals schon kritische Stimmen laut geworden waren (19, 32, 57).

Inzwischen hat sich nicht zuletzt durch die Einbürgerung komplizierter statistischer Methoden in der Klinischen Chemie die Einstellung den Normalwerten gegenüber spürbar verändert: "Normalbereich" wurde in "Referenzbereich" umbenannt, womit auf die Tatsache hingewiesen werden soll, daß derartige Bereichsangaben lediglich für die den Berechnungen zugrundeliegenden "Referenzkollektive" gelten und keinen Schluß auf andere Kollektive wie Patientenkollektive zulassen.

Ob Referenzbereiche als Vergleichsmaßstab anwendbar sind oder nicht, wird grundsätzlich durch die Fragestellung entschieden:

- Screeningtests (z.B. in der Präventivmedizin) werden sich zurecht an den Meßwertverteilungen bei Referenzkollektiven orientieren.

- Demgegenüber muß man für die Diagnostik von Krankheitszuständen andere, geeignetere Vergleichsmaßstäbe suchen. Referenzbereichsangaben sind in diesem Fall als Entscheidungskriterien untauglich.

Die im Herbst 1972 im Krankenhaus München-Harlaching erfolgte Umstellung von konventionellen auf optimierte Enzymmethoden einerseits und eine danach durchgeführte Erhebung mehrerer Labordaten bei einem größeren Referenzkollektiv andererseits gaben den Anstoß zu dieser Arbeit. Ziel des statistischen Teiles dieser Untersuchung war die Frage, wie stabil die Referenzbereichsgrenzen den diversen mathematischen Manipulationen gegenüber sind und welche Rolle Geschlechts- und Altersunterschiede, sowie bei Frauen die Einnahme von Ovulationshemmern spielen. Ziel des Literaturteiles war darüberhinaus, die mit dem Begriff "Normalbereich" verbundenen Ungenauigkeiten und Unklarheiten zu diskutieren und abschließend ein Konzept anzudeuten, wie Interpretationshilfe für den Arzt am Krankenbett eigentlich beschaffen sein sollte.

2. METHODIK

2.1 Referenzkollektiv

Das der Untersuchung zugrunde liegende Referenzkollektiv entstammte einer unausgewählten Population von Probanden, die sich zwischen Herbst 1972 und Sommer 1973 Einstellungsuntersuchungen in einem Münchner Großbetrieb oder in dem im Aufbau begriffenen Klinikum Großhadern unterzogen hatten, sich gesund und arbeitsfähig fühlten und bei denen klinisch kein Anhalt für eine bestehende Erkrankung vorlag. Außerdem wurden vereinzelt Patienten der chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Harlaching mit in die Population aufgenommen.

Die gesamte Population setzte sich aus 319 Männern und 233 Frauen aus den verschiedensten Berufen zusammen, wobei - etwa dem Anteil der Gastarbeiter in der Bevölkerung entsprechend - mehrere Nationalitäten vertreten waren.

Von jedem dieser Probanden ist - bei Bedarf mit Unterstützung durch das medizinische Personal - ein Fragebogen ausgefüllt worden, der Fragen nach den anthropometrischen Daten Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Körpergröße enthielt, sowie Fragen nach Erkrankungen in der Anamnese, nach Medikamenteneinnahme und bei Frauen speziell, ob in den letzten 3 Monaten Ovulationshemmer eingenommen wurden.

2.2 Abnahmebedingungen:

Die zur Blutabnahme für die Laboranalysen morgens einbestellten Probanden waren nach ihrer eigenen Aussage nüchtern nach mindestens 12stündiger Nahrungskarenz und warteten im allgemeinen sitzend, bis sie aufgerufen wurden. Die Blutabnahme erfolgte zwischen 8.30 Uhr und 10.00 Uhr an den sitzenden Probanden.

2.3 Abnahmetechnik und Probenbehandlung

Die Blutabnahme erfolgte mit Einmalkanülen und Einmalspritzen im allgemeinen aus der vena cubitalis des leichtgestauten rechten Armes direkt in ein 25 ml Polypropylengefäß mit Kaolin als Gerinnungsaktivator für die Blutchemie, sowie in ein innen mit K-EDTA beschichtetes 5 ml Polystyrol-Röhrchen für Blutbild und Thrombozyten.

Spätestens nach 90 minütigem Stehen bei Raumtemperatur wurden die Proben per PKW ins Labor gebracht, zentrifugiert und noch am selben Vormittag im Routinebetrieb analysiert.

2.4 Analytische Methoden

Aus den Referenzproben wurden 31 Laborparameter bestimmt (Tab.1), darunter die Aktivität von 8 Enzymen (Tab.2). Die Enzymaktivitäten wurden jeweils anhand von 7 Extinktionswerten berechnet. Bei den mit dem Eppendorf-Enzym-Automat 5010* durchgeführten Methoden GOT, GPT, LDH, AP und γ-GT erfolgte die Berechnung mit dem Eppendorf-Enzymrechner 6450 und die Linearitätskontrolle anhand der Kontrollzahlen mit dem zentralen Laborrechner SIEMENS 305. Bei den mit dem Eppendorf-Photometer mit Küvettenwechselautomatik durchgeführten Methoden GLDH, CHE und LAP erfolgte die Aktivitätsberechnung sowie die Linearitätskontrolle manuell durch graphische Auswertung.

In jeder Serie wurde ein Richtigkeits- und mindestens ein Präzisionskontrollserum mitanalysiert. Bei längeren Analysenserien war jedes zehnte Serum ein Präzisionskontrollserum. Die einzelnen zwischen zwei Präzisionskontrollwerten liegenden Serienabschnitte wurden nur dann akzeptiert, wenn beide Kontrollwerte innerhalb der Warngrenzen ($\bar{x}\pm 2s$) lagen. Lag ein Kontrollwert außerhalb dieser Grenzen, dann wurden die angrenzenden Serienabschnitte wiederholt.

* Firma Eppendorf Gerätebau Nethler + Hinz GmbH, 2000 Hamburg 63

Die Präzisionen innerhalb der Serien und die Präzisionen von Tag zu Tag wurden varianzanalytisch bestimmt.

2.5 Statistische Methodik

Die statistische Auswertung wurde auf der Datenverarbeitungsanlage SIEMENS 4004/151 des Rechenzentrums für den Fachbereich Medizin im Klinikum Großhadern der Universität München gerechnet. Die erforderlichen Programme wurden in FORTRAN IV geschrieben.

Zu Beginn wurde für jeden Probanden aus den Angaben zu Größe und Gewicht ein Relativgewicht gleich dem Verhältnis von tatsächlichem Gewicht zum Idealgewicht aus den Idealsgewichtstabellen der Metropolitan Life Insurance Company (MLIC) berechnet (18, 55, 62, 73).

2.5.1 Gruppenaufteilung

Die Daten wurden für Männer und Frauen getrennt ausgewertet. Außerdem wurde die Gruppe der Frauen anhand der Angaben über die Einnahme von Ovulationshemmern weiter unterteilt in

1. Die Untergruppe der Frauen mit laufender Einnahme;
2. die Untergruppe der Frauen, die seit mindestens 3 Monaten keine Ovulationshemmer eingenommen hatten;
3. die Untergruppe der Frauen, die keine Angabe hierzu gemacht hatten.

Zu Beginn wurden die Frauengruppen 1 und 2 und die Gruppe der Männer mit dem Mann-Whitney-U-Test jeweils paarweise auf signifikanten Unterschied getestet.

2.5.2 Ermittlung signifikanter Korrelationen

Anschließend wurde jedes Teilkollektiv (Männer, Frauen mit

Ovulationshemmern (OH) und Frauen ohne OH) auf signifikante Korrelationen zwischen den verschiedenen Variablen untersucht.

2.5.2.1 Datentransformation zur Anpassung an Normalverteilung

Um einen Korrelationskoeffizienten auf signifikanten Unterschied von Null testen zu können, müssen die Daten annähernd normalverteilt sein. Zur Erreichung annähernd normal-verteilter Daten wurde für jede Variable eine Konstante c so ermittelt, daß die Transformation $z=\ln(x-c)$ bzw. $z=\ln(c-x)$ eine minimale Verteilungsschiefe ergab (8a, 43, 44, 45).

2.5.2.1.1 Minimierung der Verteilungsschiefe

Zur Ermittlung der Konstanten c wurden zwei verschiedene Verfahren gewählt und miteinander verglichen:

1. Aus dem 1., 2. und 3. Moment der Verteilung wurde nach JOHNSON (52) mit folgender Formel das geeignete c geschätzt:

$$c = \bar{x} - \sqrt{s'} / \delta \quad \text{mit}$$

$$\delta^3 + 3\delta = g_1 / \sqrt[3]{s'^2}, \quad s'^2 = \frac{\sum(x-\bar{x})^2}{n^2} \text{ und}$$

$$g_1 = \frac{\sum(x-\bar{x})^3}{n^3}$$

2. Die Kontante c wurde mit einem von COHEN (15) angegebenen Maximum-Likelihood-Schätzverfahren ermittelt, wonach c iterativ so zu bestimmen ist, daß mit $x'=x-c$ gilt

$$\sum \frac{1}{x'} \cdot \left(n \sum \ln x' - n \sum (\ln x')^2 + \left(\sum \ln x'\right)^2\right) - n^2 \sum \frac{\ln x'}{x'} = 0$$

2.5.2.1.2 Reduzierung positiver Wölbung

Im Anschluß daran wurde, sofern die standardisierte Verteilung eine positive Wölbung ("Exzeß") zeigte, die Transformation $z' = \sinh^{-1}(z/\lambda)$ zur Reduzierung der Wölbung durchgeführt.

Die Konstante λ wurde nach JOHNSON (52) aus dem positiven Exzeß g_2 der standardisierten Verteilung ermittelt nach der Formel

$$\lambda = \sqrt{2/(\omega - 1)}$$

$$\text{mit } (\omega^2 + 2\omega - 3) = 2g_2 \text{ und } g_2 = \frac{\Sigma(x-\bar{x})^4}{n^4}$$

Nur wenn verglichen mit der Normalverteilung die ursprüngliche Verteilung der Werte x mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test (63) eine kleinere Testgröße

$$D = \frac{\max_i |F_B - F_E|}{n}$$

(F_B = Summenhäufigkeit und
F_E = Wert der Verteilungsfunktion an der Stelle x_i)

ergab als die Verteilung der Werte z, und wenn die Schiefe der Originaldaten vernachlässigbar war, wurde keine Datentransformation durchgeführt.

Nach Transformation der Daten mit der für jedes Verfahren ermittelten Funktion wurden die Korrelationen berechnet und auf signifikanten Unterschied von Null geprüft. Zwei Variable wurden als signifikant korrelierend bezeichnet, wenn in wenigstens zwei der drei Gruppen (Männer, Frauen mit und Frauen ohne OH) die Korrelation mit $p < 0.05$ signifikant war.

2.5.3 Bereinigung des Probandenkollektivs

Zu Beginn wurden von allen Größen Häufigkeitsverteilungen getrennt für Frauen und Männer und bei Frauen getrennt für die Gruppen mit und ohne OH ermittelt.

Um beobachten zu können, inwiefern der Ausschluß von Probanden die Verteilungen der Werte und damit die verschiedenen Bereichsangaben beeinflußt, erfolgte die Bereinigung des Probandenkollektivs in 3 Stufen.
Die Bereinigung wurde nicht anhand von Referenzbereichsangaben in der Literatur vorgenommen. Statt dessen wurden anhand der vorliegenden Verteilungen eigene Ausschlußgrenzen so geschätzt, daß damit

1. von den übrigen Werten getrennte Einzelwerte abgeschnitten wurden oder
2. lange Verteilungsschwänze bei sogenannten "Känguruhverteilungen" abgetrennt wurden.

Der Ausschluß von Probanden wurde nach statistischen Gesichtspunkten vorgenommen. Ein einziger Wert außerhalb dieser Grenzen wurde als akzeptabel angesehen. Wenn jedoch zwei oder mehr Werte außerhalb dieser Grenzen lagen, wurde eine außerhalb der üblichen Streuung liegende Veränderung angenommen.

Somit wurden in der ersten Stufe Probanden ausgeschlossen, die mit zwei oder mehr Werten außerhalb der geschätzten Grenzen lagen.

In der zweiten Ausschlußstufe wurden die Werte einer Variablen nur dann in die Auswertung einbezogen, wenn alle zum selben Probanden gehörenden Werte der signifikant korrelierenden Variablen innerhalb der vorgegebenen Grenzen lagen.

In der dritten Stufe schließlich wurde zusätzlich gefordert, daß zu jedem Wert einer Variablen alle zum selben Probanden gehörenden Werte der signifikant korrelierenden Variablen bestimmt waren. Durch diese Forderung wurde das Datenmaterial teilweise deutlich dezimiert, da die Ausgangsdaten nicht vollständig gesammelt worden waren.

Bei der alkalischen Phosphatase blieben Probanden unter 20 Jahren unberücksichtigt, da in den Wachstumsphasen häufig deutlich höhere Werte zu finden sind (6).

2.5.4 Ermittlung der Referenzverteilungen

Zur Ermittlung der Referenzverteilungen wurden von den Daten des in Stufe 1 bereinigten Referenzkollektivs die Summenhäufigkeiten getrennt für die Gruppe der Männer, die Gruppe der Frauen mit und die der Frauen ohne OH erstellt. Daneben wurden mit Hilfe der errechneten Transformationsfunktionen die entsprechenden an die Summenhäufigkeiten angenäherten Verteilungsfunktionen berechnet, wobei nach geeigneter Transformation Normalverteilung angenommen wurde.

Mit Hilfe dieser Summenhäufigkeiten wurden die Perzentilangaben ermittelt, und zwar die 0.5-, 2.5-, 5-, 10-, 20-, 50-, 80-, 90-, 95-, 97.5- und 99.5-Perzentilen. Zum Vergleich wurden anhand der Verteilungsfunktionen die analogen Grenzen parametrisch berechnet.

Für jeden parametrisch ermittelten Wert wurden noch die 90%-Konfidenzintervalle mit Hilfe der Chi-Quadrat-Verteilung ermittelt (83), wobei nach Transformation die Intervallgrenzen bestimmt und anschließend rücktransformiert wurden.

2.5.5 Vergleich der unter verschiedenen Bedingungen ermittelten Grenzen

Zur Erfassung der Einflüsse bei der Auswahl des Referenzkollektivs wurden die 5- und die 95-Perzentile sowohl für das Ausgangskollektiv als auch für die auf Stufe 1, 2 und 3 bereinigten Kollektive ermittelt. Außerdem wurden für jedes dieser Kollektive mit Hilfe der angenäherten Verteilungsfunktionen die analogen Grenzen und die zugehörigen

90%-Konfidenzintervalle berechnet.

Ebenso wurden mit verschiedenen Berechnungsverfahren die 5%- und 95%-Grenzen entsprechend $\pm$ 1.65s für das auf Stufe 1 bereinigte Kollektiv ermittelt.

Folgende Berechnungsverfahren wurden dabei benutzt:

1) Normalverteilung
2) log-Normalverteilung mit ln(x)
3) log-Normalverteilung mit $\ln(x-c_J) - c_J$ nach JOHNSON (52)
4) log-Normalverteilung mit $\ln(x-c_C) - c_C$ nach COHEN (15)
5) die beste Näherung der Funktionen 1) bis 4) mit Reduzierung der - sofern vorhandenen - positiven Wölbung nach JOHNSON (52)

2.5.6 Ermittlung der Abhängigkeit der Werte vom Lebensalter und vom Relativgewicht

Zur genaueren Bestimmung der Altersabhängigkeit der Referenzwerte wurden getrennt für die Gruppe Männer und die zwei Gruppen der Frauen die Werte über dem Lebensalter aufgetragen.
Anschließend wurde für die transformierten Werte eine quadratische Regression gerechnet. Zur Beurteilung der Altersabhängigkeit der oberen und unteren Grenzen des 90%-Bereiches wurde für die quadrierten positiven ebenso wie für die quadierten negativen Abstände von der oben ermittelten Regressionsparabel jeweils eine quadratische Regression gerechnet.

Ferner wurden die Werte über dem Relativgewicht aufgetragen und die analogen, jedoch nur linearen Regressionsfunktionen berechnet.
Anschließend wurden die Beziehungen

Lebensalter ↔ Enzymaktivität ↔ Relativgewicht ↔ Lebensalter

noch einer Korrelationsanalyse unterzogen (22).

3. ERGEBNISSE:

3.1 Referenzkollektiv

Erfaßt wurden 319 Männer und 233 Frauen, davon 77 Frauen mit und 129 ohne Einnahme oraler Ovulationshemmer (OH). 27 Frauen hatten keine Angaben zur Einnahme von OH gemacht.

Die Altersverteilung der Männer und die der Frauen zeigten nur geringe Unterschiede, während sich bei den Frauen ohne OH erwartungsgemäß eine deutliche Rechtsschiefe mit größeren Häufigkeiten bei höheren Altersgruppen fand (Abb. 1a). Dieser Unterschied zwischen den beiden Frauengruppen war im U-Test auf dem 1 %-Niveau signifikant (Tab. 4).

Die Verteilungen der Absolutgewichte ergab naturgemäß deutliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern, weniger deutlich zwischen Frauen ohne und Frauen mit OH (Abb. 1b). Dagegen zeigten die Verteilungen der auf die Idealgewichte der Metropolitan Life Insurance Company (MLIC) bezogenen Relativgewichte zwischen Frauen und Männern kaum Unterschiede (Abb.1c). Andererseits fand sich zwischen der Gruppe der Frauen mit und der Gruppe der Frauen ohne OH ein deutlicher Unterschied, und zwar waren bei der Gruppe der Frauen ohne OH höhere Relativgewichte mit $p \leq 0.05$ signifikant häufiger (Tab. 4).

3.2 Analytische Methoden

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der im Rahmen der Referenzuntersuchungen bestimmten Richtigkeits- und Präzisionskontrollwerte wurden in Tab. 3 aufgeführt. Die für die enzymatischen Methoden varianzanalytisch ausgewerteten Präzisionskontrollwerte zeigten bei SGOT, SGPT und AP innerhalb der Serien Variationskoeffizienten unter 5 %, bei LDH und GLDH zwischen 5 und 6 % und

bei Gamma-GT etwa 12 %. Die aus den Gesamtvarianzen berechneten Variationskoeffizienten von Tag zu Tag lagen mit Ausnahme von Gamma-GT und LAP unter 10 %, bei Gamma-GT knapp unter 15 % und bei LAP mit 17,4 % über 15 %.

Die Variationskoeffizienten der Richtigkeitskontrollen lagen für SGOT, SGPT und GLDH zwischen 5 und 10 %, für LDH, AP, Gamma-GT und LAP zwischen 10 und 15 %.

3.3 Häufigkeitsverteilung der Ausgangsdaten

Aufgrund der für Vergleiche relativ hohen Fallzahlen wurden im statistischen Test Differenzen zwischen den Verteilungen bereits als auf dem 5 %-Niveau signifikant ausgewiesen, auch wenn sie graphisch noch als vernachlässigbar erschienen. Im folgenden wurden deshalb in der Regel erst auf dem 0.1 %-Niveau signifikante Unterschiede beachtet.

Kalium: Die Häufigkeitsverteilungen bei Kalium zeigten keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen oder zwischen Frauen mit und Frauen ohne OH (Abb. 2a, Tab. 5).

Natrium: Die Natriumkonzentrationen waren bei Männern geringgradig höher als bei Frauen, während zwischen den beiden Frauengruppen kein Unterschied deutlich wurde. Dieser Unterschied zwischen Männern und Frauen war signifikant ($p < 0.001$) und betrug im Mittel 2 mVal/l (Abb. 2b, Tab. 5).

Chlorid: Bei den Chloridkonzentrationen waren keine Unterschiede zwischen der Werteverteilung der Männer und derjenigen der Frauen zu finden, wogegen die Werte der Frauen mit OH angedeutet höher lagen, als die der Frauen ohne OH ($p < 0.01$) (Abb. 2c, Tab. 5).

Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin: Die Häufigkeitsverteilungen der Harnstoff-, Harnsäure- und Kreatininwerte zeigten sehr ähnliche Verhältnisse: Die Werte der Männer lagen deutlich höher als die der Frauen ($p < 0.001$), und zwar Harnstoff und Harnsäure im Mittel um 2 mg/dl und Kreatinin um 0,2 mg/dl. Dagegen waren zwischen den beiden Frauengruppen die Unterschiede in den Werteverteilungen vernachlässigbar (Abb. 3a, b und c, Tab. 5).

SGOT, SGPT: Die Verteilungen der Aktivitäten der Serumtransaminasen waren bei den Männern zu höheren Werten hin verschoben. Diese Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren signifikant ($p < 0.001$) und betrugen im Mittel bei GOT 2 U/l und bei GPT 3 U/l. Zwischen Frauen mit und Frauen ohne OH waren keine Unterschiede in den Verteilungen der Werte zu finden (Abb. 4a und b, Tab. 6).

LDH: Die LDH-Aktivitäten waren bei Männern und Frauen weitgehend identisch verteilt. Lediglich die Gruppe der Frauen mit OH wies im Vergleich zu den anderen Gruppen Werte auf, die im Mittel um 10 U/l niedriger lagen ($p < 0.01$) (Abb. 5a, Tab. 6).

AP: Die Alkalische Phosphatase nahm unter den hier erfaßten Enzymen insofern eine Sonderstellung ein, als die Werte bei Probanden unter 20 Jahren zum Teil ausgeprägt höher lagen, als bei den übrigen Probanden (Abb. 5b). Aus diesem Grund wurden die Werte der Probanden unter 20 Jahren in den späteren Auswertungen eliminiert. Die Werte der Probanden über 20 Jahren zeigten ähnliche Verhältnisse wie die Transaminasen: Die Werteverteilung bei Männern lag signifikant ($p < 0.001$) höher als die der Frauen, wobei der Unterschied im Mittel etwa 25 U/l betrug (Tab. 6).

Gamma-GT: Die Unterschiede zwischen den Verteilungen der

Gamma-GT-Aktivitäten bei Männern und Frauen waren zwar auch mit $p < 0.001$ signifikant, doch war dieser Unterschied vor allem durch die Teilgruppe der Frauen ohne OH hervorgerufen, die im Mittel um etwa 5 U/l niedrigere Werte zeigten als die Gruppe der Männer. Dagegen zeigte die Gruppe der Frauen mit OH im Mittel ähnliche Werte wie die der Männer (Abb. 6a, Tab. 6).

GLDH, CHE: Wie bei den Enzymen GOT, GPT und AP fanden sich auch bei GLDH und CHE Verteilungsunterschiede zwischen Männern und Frauen. Bei GLDH waren die Unterschiede zwar ebenfalls mit $p < 0.001$ signifikant, fielen aber bei Betrachtung der GLDH-Verteilungen (Abb. 6b) so gut wie nicht ins Auge. Bei CHE andererseits war der Unterschied der Verteilungen offensichtlich (Abb. 7a): Er betrug im Mittel zwischen Männern und Frauen 900 U/l bzw. 700 U/l zwischen Männern und Frauen ohne OH und 1200 U/l zwischen Männern und Frauen mit OH (Tab. 6).

LAP: Bei LAP zeigte sich zwar eine signifikante Differenz zwischen den Werten der Frauen mit und denen der Frauen ohne OH (Abb. 7b), doch dürfte dieser Unterschied teilweise auf die Altersabhängigkeit der LAP zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 3.9.1) (Tab. 6).

Bilirubin: Bei Bilirubin waren die Unterschiede zwischen den Verteilungen von Männern und Frauen zwar signifikant, aber nur mit $p < 0.01$. Dieser Unterschied war im wesentlichen auf die im Mittel um etwa 0.1 mg/dl niedriger liegenden Werte der Frauen mit OH zurückzuführen (Abb. 8a, Tab. 7).

Eisen: Bei den Eisenkonzentrationswerten war der Unterschied der Verteilungen zwischen den Frauengruppen mit und ohne OH auffallend (Abb. 8b). Dieser Unterschied betrug im Mittel ca. 40 µg/dl und war mit $p < 0.001$ signifikant (Tab. 7). Der Mittelwert der Eisenkonzentrationen bei Männern lag zwischen

denen der Frauengruppen, mit größerem Abstand zu den hohen Werten der Frauen mit OH.
Bei Zusammenfassung der beiden Frauengruppen verschwand der Verteilungsunterschied zwischen Männern und Frauen.

Gesamteiweiß: Die Gesamteiweißkonzentrationen lagen bei den Frauen mit OH im Mittel um 1,3 g/dl niedriger ($p < 0.001$), bei den Frauen ohne OH im Mittel um 0.9 g/dl niedriger ($p < 0.01$) als bei den Männern. Der Unterschied zwischen der gesamten Frauengruppe und der Gruppe der Männer war ebenfalls mit $p < 0.001$ signifikant (Abb. 8c, Tab. 7).

Serumeiweiß-Fraktionen: Die relativen Albuminkonzentrationen zeigten im Mittel bei den Männern die höchsten und bei den Frauen mit OH die niedrigsten Werte (Abb. 9b). Umgekehrt fanden sich bei den α_1- und α_2- Fraktionen (Abb. 9c und 10a) bei den Männern die niedrigsten und bei den Frauen mit OH die höchsten Werte.
Bei den ß-Globulinen (Abb. 10b) zeigten sich die niedrigsten Werte bei Frauen ohne und die höchsten Werte bei Frauen mit OH, während die γ- Globuline (Abb. 10c) bei den Männern im Mittel die niedrigsten und bei den Frauen ohne OH die höchsten Werte zeigten.
Die genannten Unterschiede waren alle mit $p < 0.001$ signifikant (Tab. 7).

Kleines Blutbild: Die Leukozytenwerte (Abb. 11a) lagen im Mittel bei den Frauen ohne OH am niedrigsten und bei den Frauen mit OH am höchsten (Tab. 8). Dieser Unterschied betrug im Mittel jedoch nur 500 Leukozyten und war auch nur mit $p < 0.01$ signifikant.
Bei den Erythrozyten (Abb. 11b) zeigten die Frauen mit OH die niedrigsten und die Männer die höchsten Werte, bei Hämoglobin (Abb. 11c) die Frauen insgesamt die im Mittel niedrigsten und die Männer die höchsten Werte und bei

Hämatokrit (Abb. 12a) wiederum die Frauen mit OH die niedrigsten Werte und die Männer die höchsten Werte. Diese bei Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit gefundenen Unterschiede waren mit $p < 0.001$ signifikant (Tab. 8).

Die aus Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit errechneten weiteren Blutbildwerte MCV, HbE und MCHC (Abb. 12b, c und 13a) zeigten dagegen keine so ausgeprägten Unterschiede. Lediglich bei MCHC war der Unterschied zwischen Männern und Frauen, insbesondere der Frauen ohne OH im statistischen Vergleich mit $p < 0.001$ signifikant (Tab. 8).

Thrombozyten: Obwohl sich bei den Thrombozyten deutliche Mittelwertunterschiede zeigten (Abb. 13b), waren die Unterschiede nicht signifikant (Tab. 8), da erstens die Werte in allen Gruppen sehr stark streuten und zweitens die Fallzahlen deutlich niedriger lagen.

3.4 Korrelationen der Laborgrößen untereinander

Bei der Gruppe der Männer wurden die Beziehungen der Variablen untereinander aufgrund der vergleichsweise hohen Fallzahl (n=319) deutlich häufiger als signifikant ausgewiesen als bei der Gruppe der Frauen ohne OH (n=129) und insbesondere häufiger als bei der Gruppe der Frauen mit OH (n=77).

Die Beziehungen der Laborgrößen untereinander (Tab. 10) wurden als signifikant eingetragen, wenn mindestens zwei der drei Teilgruppen auf dem 95%-Niveau (x) bzw. auf dem 99%-Niveau (xx) signifikante Beziehungen zeigten. Die Elektrophoresefraktionen zeigten aufgrund der prozentualen Angaben erwartetermaßen untereinander straffe Beziehungen. Ebenso waren die Beziehungen beim kleinen Blutbild ohne Leukozyten untereinander bis auf wenige Ausnahmen signifikant. Die Beziehungen unter den Enzymen waren mit $p < 0.05$ signi-

fikant bei SGPT und GLDH sowie bei SGPT und CHE und mit $p < 0.01$ signifikant bei SGOT und SGPT, bei SGOT und γ-GT, bei SGPT und γ-GT, bei SGOT und LAP sowie bei SGPT und LAP. Unter den Beziehungen der Enzyme zu den anderen Variablen waren neben GLDH und Albumin ($p < 0.05$) nur noch die Beziehungen von γ-GT zu Chlorid, Kreatinin, Albumin und Hämoglobin ($p < 0.05$) sowie zu Kalium und Hämatokrit ($p < 0.01$) signifikant.

3.5 Ausschluß von Probanden bzw. von Einzelwerten

Die anhand der Häufigkeitsverteilungen gewählten Ausschlußgrenzen (Tab. 11) bildeten die Grundlage für die stufenweise Bereinigung des Probandenkollektivs. Mit zwei oder mehr Werten außerhalb dieser Grenzen (Stufe 1) wurden 23 Männer und 17 Frauen ausgeschlossen. Ausschlußursache waren Elektrolytveränderungen bei einer 38jährigen Frau, Enzymveränderungen bei zwei Frauen (29 und 45 Jahre) und bei fünf Männern (zwischen 16 und 38 Jahren), elektrophoretische Veränderungen bei 4 Frauen (zwischen 19 und 35 Jahren) und bei vier Männern (zwischen 31 und 34 Jahren) und Blutbildveränderungen bei drei Frauen (zwischen 19 und 27 Jahren) und bei sechs Männern (zwischen 15 und 55 Jahren). Bei den restlichen ausgeschiedenen 15 Probanden waren die Ausschlußursachen gemischt.

Die Häufigkeiten der aufgrund der signifikanten Korrelationen in Stufe 1, Stufe 1 und Stufe 3 ausgeschlossenen Werte wurden in Tab. 12 aufgeführt.

3.6 Summenhäufigkeiten und Näherungsfunktionen

Für die Enzyme wurden die Summenhäufigkeiten der auf Stufe 1 bereinigten Kollektive zusammen mit den daran angenäherten Verteilungsfunktionen ermittelt (Abb. 14a bis 14h). Diese Darstellungsform ermöglicht es, die Perzentilen und die analogen Werte der parametrischen Näherungsfunktionen unmittel-

bar abzulesen (Tab. 13a bis 13d). Außerdem ließen sich aufgrund der besseren Übersicht Form und Lage der Verteilungen der drei Referenzkollektive leichter vergleichen.

Die Lage der Summenhäufigkeiten der auf Stufe 1 bereinigten Gruppen entsprach von geringfügigen Abweichungen abgesehen der jeweiligen Ausgangsverteilung:

GOT:
Bei den GOT-Aktivitäten waren die angenäherten Verteilungsfunktionen für die beiden Frauengruppen nahezu identisch, weshalb nur eine Summenhäufigkeit für die gesamte Frauengruppe eingezeichnet wurde (Abb. 14a). Die 95-Perzentile lag für die Frauen bei 15 U/l und für die Männer bei 19 U/l.

GPT:
Bei den GPT-Aktivitäten stimmten ebenfalls die Verteilungsfunktionen für die beiden Frauengruppen weitgehend überein, sodaß wiederum nur die Summenhäufigkeit für die gesamte Frauengruppe eingetragen wurde (Abb. 14b). Die 95-Perzentile der Frauen lag zwischen 17 U/l (Frauen ohne OH) und 20 U/l (Frauen mit OH). Die Gruppe der Männer zeigte in der GPT-Verteilung einen lang ausgezogenen Zipfel zu hohen Werten hin: Die 95-Perzentile lag bei 27 U/l.

LDH:
Die angenäherten Verteilungsfunktionen der LDH-Aktivitäten der Männer und der Frauen ohne OH lagen sehr dicht beieinander, während die LDH-Verteilungsfunktion der Frauen mit OH eine leicht differierende Form bei nahezu völliger Übereinstimmung der 5- und der 95-Perzentile zeigte: 120 U/l bzw. 220 U/l (Abb. 14c).

AP:
Die Verteilungen der AP-Aktivitäten unterscheiden sich in

allen drei Gruppen, wobei die Gruppe der Männer zu höheren und die Gruppe der Frauen mit OH zu niedrigeren Werten hin verschoben war (Abb. 14d). Der 5%-Wert der angenäherten Verteilungen lag für die beiden Frauengruppen übereinstimmend bei 50 U/l, für die Gruppe der Männer bei 70 U/l. Die entsprechenden 95%-Werte waren 120 U/l für die Frauen mit OH, 140 U/l für die Frauen ohne OH und 170 U/l für die Männer. Bei den AP-Aktivitäten der Frauen mit OH zeigte sich deutlich, daß die angenäherten Verteilungsfunktionen nur dann gute Übereinstimmung mit den Summenhäufigkeiten ergaben, wenn keine gröberen Unregelmäßigkeiten vorlagen.

γ-GT:

Bei den γ-GT-Aktivitäten zeigten die angenäherten Verteilungsfunktionen für die Gruppe der Männer und die der Frauen mit OH gute Übereinstimmung, während die Frauen ohne OH deutlich seltener hohe Werte annahmen. Die 5%-Grenze der Verteilungsfunktionen lag für alle drei Gruppen nahe bei 5 U/l, die 95%-Grenzen für die Frauen ohne OH bei 24 U/l, für die anderen beiden Gruppen zwischen 36 und 40 U/l (Abb. 14e).

GLDH:

Ähnlich wie bei den γ-GT-Aktivitäten lagen die Verhältnisse bei den GLDH-Aktivitäten: Gut übereinstimmend für alle drei Gruppen der 5%-Wert bei 1 U/l, 95%-Wert für die Frauen ohne OH bei 3,4 U/l und für die anderen beiden Gruppen zwischen 4,6 und 4,8 U/l (Abb. 14f).

CHE:

Bei den CHE-Aktivitäten unterschieden sich die Verteilungen in allen drei Gruppen, wobei wie bei der AP die Verteilung der Männer zu höheren und die der Frauen mit OH zu niedrigeren Werten hin verschoben war (Abb. 14g). Die 5%- und 95%-Werte der angenäherten Verteilungsfunktionen lagen für die Gruppe

der Frauen mit OH bei 3300 bzw. 6900 U/l, die der Frauen ohne OH bei 3600 bzw. 7100 U/l, und die der Männer bei 4000 bzw. 8000 U/l.

LAP:
Die Verteilungen der LAP-Aktivitäten unterschieden sich in den drei Referenzgruppen nur wenig. Die 5%- und 95%-Werte der angenäherten Verteilungsfunktionen lagen übereinstimmend bei 14 U/l bzw. zwischen 30 U/l für Frauen ohne OH und 35 U/l bei Frauen mit OH (abb. 14h).

Bei den Methoden mit graphischer Ermittlung der Aktivitäten, d.h. bei GLDH, CHE und LAP, zeigten die Summenhäufigkeiten deutliche Unregelmäßigkeiten mit Bevorzugung glatter oder geradzahliger Werte. Bei den übrigen Methoden, bei denen die Aktivitäten elektronisch berechnet wurden, fanden sich dagegen gleichmäßigere Summenhäufigkeiten. Ferner waren die relativen Unterschiede umso geringer, je größer die Gruppe war; bei der Gruppe der Männer waren die Summenhäufigkeiten deutlich gleichmäßiger als bei den Gruppen der Frauen.

3.7 Vergleich der 5% und 95%-Grenzen bei den verschiedenen Bereinigungsstufen

Die Tabellen 14a-d zeigen die 5er und die 95er Perzentile sowohl für das Ausgangskollektiv als auch für die auf Stufe 1, 2 und 3 bereinigten Kollektive, ebenso die analogen parametrisch bestimmten Grenzen und die zugehörigen 90%-Vertrauensbereiche. Das Verhalten der Grenzen mit zunehmender Bereinigung war nicht einheitlich.

SGOT:
Bei den SGOT-Werten trat der größte Unterschied zwischen den verschiedenen Kollektiven bei den 95er Perzentilen der Gruppe der Frauen ohne OH auf und zwar 3.2% (15.0 bis

15.5 U/l). Alle anderen Differenzen lagen unter 3%. Die 5er Perzentile verschob sich bei den Männern mit zunehmender Bereinigung zu höheren Werten hin, bei den Frauen ohne OH zu niedrigeren Werten. Die 95er Perzentile der beiden Frauengruppen sowie die parametrische 95%-Grenze der Frauen ohne OH verschob sich zu höheren Werten hin.

SGPT:
Die SGPT-Werte zeigten bei der Gruppe der Frauen mit OH die größten Unterschiede: 7% (5.3 bis 5.7 U/l) bei der parametrischen 5%-Grenze und 5.2% (18.2 bis 19.2 U/l) bei der 95%-Grenze. Die übrigen Differenzen lagen unter 4%. In beiden Frauengruppen wiesen die parametrischen Grenzen mit zunehmender Bereinigung niedrigere Werte auf, ebenso die 95er Perzentile bei den Frauen ohne OH, während die 95er Perzentile bei den Männern und bei den Frauen mit OH zunahm.

LDH:
Bei den LDH-Werten betrugen die Unterschiede der Grenzwerte auf den verschiedenen Bereinigungsstufen in keinem Fall mehr als 3%, wobei sowohl bei der oberen als auch bei der unteren Grenze Zunahmen wie auch Abnahmen zu finden waren.

AP:
Bei den AP-Werten trat der größte Unterschied zwischen den verschieden bereinigten Kollektiven bei der parametrischen 5%-Grenze der Frauen ohne OH auf, nämlich 4.6% (49.4 bis 51.8 U/l). Die übrigen Differenzen lagen unter 3%, wobei mit zunehmender Bereinigung der Bereich zwischen der 5%- und der 95%-Grenze bei den Frauen ohne OH eine deutliche Verengerung und bei den Frauen mit OH eine Erweiterung zeigte.

γ-GT:
Die größten Differenzen zwischen den verschieden bereinigten Kollektiven zeigten sich entsprechend dem großen Anteil

eliminierter Werte (Tab.12) bei den γ-GT-Werten und zwar bei der Gruppe der Frauen mit OH: Die parametrische 5%-Grenze schwankte hier um 21.7% (4.7 bis 6.0 U/l), die 95%-Grenze um 10.8% (33.7 bis 37.8 U/l), wobei die Werte bei der Bereinigung bis zur Stufe 2 anstiegen und bei Stufe 3 wieder stark abfielen. Die übrigen Differenzen lagen bei maximal 5% mit uneinheitlicher Tendenz.

GLDH:

Bei den GLDH-Werten fanden sich die größten Unterschiede zwischen den verschiedenen Kollektiven wiederum bei der Gruppe der Frauen mit OH: 11% (0.97 bis 1.09 U/l) bei der parametrischen 5%-Grenze und 13.8% (5.24 bis 6.08 U/l) bei der 95er Perzentile, wobei nur bei dieser Perzentile die Tendenz klar steigend war, in den übrigen Fällen uneinheitlich.

CHE:

Die CHE-Werte zeigten ebenfalls bei der Gruppe der Frauen mit OH die größten Differenzen und zwar 5.4% (6620 bis 7000 U/l) bei der 95er Perzentile und 4.4% (3225 bis 3375 U/l) bei der 5er Perzentile. Die Tendenz mit zunehmender Bereinigung war nur in der parametrischen 5%-Grenze bei den Männern einheitlich leicht fallend und bei den Frauen mit OH steigend.

LAP:

Bei den LAP-Werten fanden sich die größten Unterschiede zwischen den verschieden bereinigten Kollektiven in der Gruppe der Männer bei der parametrischen 5%-Grenze mit 7.7% (14.4 bis 15.6 U/l) und bei der 95er Perzentile mit 3.5% (30.2 bis 31.3 U/l), ebenfalls wieder mit uneinheitlicher Tendenz.

3.8 Vergleich der Berechnungsergebnisse

In den Tabellen 15a-d sind für die drei auf Stufe 1 bereinigten Gruppen (Männer, Frauen ohne und Frauen mit OH) die mit Hilfe verschiedener Transformationen ermittelten 5%- und 95%-Grenzen (entsprechend $\pm$ 1.65s) zusammen mit der jeweiligen Testgröße D (aus dem Kolmogoroff-Smirnow-Test beim Vergleich der Normalverteilung mit der Summenverteilung der transformierten Werte) und den Angaben Schiefe (S) und Exzeß (E) aufgelistet (116). Außerdem sind jeweils noch die 5er und die 95er Perzentile eingetragen.

SGOT:

Die anhand der SGOT-Werte bei der Gruppe der Männer durchgeführten Berechnungen zeigten nahezu keine Unterschiede bei $\ln(x-c_J)$, $\ln(x-c_C)$ und $\sinh^{-1}(\ln(x-c_C),\lambda)$. Die kleinsten Werte D, S und E ergaben sich hier bei der zweifachen Transformation $\sinh^{-1}(\ln(x-c_C),\lambda)$. Die Abweichung der 5% und 95%-Werte von den entsprechenden Perzentilen waren bei den drei genannten Funktionen vernachlässigbar. Die Berechnung ohne Transformation (y=x) und die einfache Transformation $\ln(x)$ ergab für die 5%- und 95%-Werte gemessen an den Perzentilen zu niedrige Ergebnisse.

In der Gruppe der Frauen ohne OH ergab die Transformation $\ln(x-c_J)$ die beste Anpassung D und auch die beste Übereinstimmung mit den Perzentilen. In der Gruppe der Frauen mit OH brachte die $\sinh^{-1}(\ln(x-c_C),\lambda)$-Transformation die beste Anpassung D und neben $\ln(x-c_C)$ die beste Übereinstimmung mit den Perzentilen. Die Berechnung ohne Transformation erbrachte zu niedrige Ergebnisse.

SGPT:

Die Berechnungen anhand der SGPT-Werte der Gruppe der Männer brachte bei der Transformation $\ln(x-c_C)$ die beste Anpassung D und auch die geringste Abweichung von den Perzentilen, während die Berechnung ohne Transformation wiederum zu

niedrige Grenzwerte ergab.
Bei den Frauen ohne OH erbrachten die verschiedenen Transformationen bis in die erste Kommastelle übereinstimmende Ergebnisse und gute Übereinstimmung mit den entsprechenden Perzentilangaben.
Bei den Frauen mit OH ergab sich nach der $\sinh^{-1}(\ln(x-c_C),\lambda)$-Transformation die beste Anpassung. Die damit geschätzten Grenzen weichen jedoch von den Perzentilen ab. Die Berechnung ohne Transformation ergab aufgrund der Verteilungsschiefe wieder zu niedrige Werte.

LDH:
Die LDH-Werte in der Gruppe der Männer waren annähernd normal verteilt, sodaß sich ohne Transformation (y=x) die beste Anpassung D ergab. Der 95%-Wert zeigte im Gegensatz zum 5%-Wert sehr gute Übereinstimmung mit dem entsprechenden Perzentilwert. Die gute Übereinstimmung mit der Normalverteilung hatte zur Folge, daß die Transformation ln(x) fehlerhafte 5% bzw. 95%-Werte lieferte und zweitens die Verfahren zur Schätzung eines Wertes c für die Transformation ln(x-c) zu unsinnigen Ergebnissen führten. Die LDH-Werte in der Gruppe der Frauen ohne OH zeigten, abgesehen von der Transformation $\sinh^{-1}(x,\lambda)$ annähernd die gleichen Verhältnisse wie in der Gruppe der Männer: ln(x) ergab eine Verzerrung und die Verfahren zur Schätzung von c führten zu unsinnigen Ergebnissen.

In der Gruppe der Frauen mit OH dagegen war die Verteilung der LDH-Werte schief, sodaß die Berechnung ohne Transformation zu niedrige Werte lieferte. Die beiden Transformationen $\ln(x-c_C)$ und $\ln(x-c_J)$ lieferten bis in die erste Kommastelle übereinstimmende Ergebnisse mit annähernd gleichen Anpassungswerten D. Der errechnete 5%-Wert lag dicht bei dem entsprechenden Perzentilwert, während die Übereinstimmung bei den 95%-Werten weniger gut war.

AP:

Die AP-Werte bei der Gruppe der Männer zeigten ähnliche Verhältnisse wie bei SGOT und SGPT: Zu niedrige Werte bei Berechnung ohne Transformation und gute Übereinstimmung der Werte bei Berechnung mit Transformation, sowohl untereinander als auch mit den Perzentilwerten. Die beste Anpassung D erhielt man mit der Transformation $\ln(x-c_C)$.

Bei der Gruppe der Frauen ohne OH fanden sich bei Berechnung ohne Transformation wiederum zu niedrige Werte. Bei Berechnung mit Transformation ergaben sich bei den 5%-Werten gute Übereinstimmungen sowohl untereinander als auch mit dem entsprechenden Perzentilwert. Bei der 95%-Grenze erbrachte die Transformation $\ln(x-c_C)$ einen deutlich unter dem entsprechenden Perzentilwert liegenden Wert und bei $\ln(x-c_J)$ einen darüberliegenden Wert.

Bei der Gruppe der Frauen mit OH brachte die Transformation $\ln(x-c_C)$ die beste Anpassung und die geringste Schiefe. Der 5%- und 95%-Wert kam dabei den entsprechenden Perzentilwerten am nächsten.

γ-GT:

Bei den γ-GT-Werten erbrachte die Berechnung ohne Transformation (y=x) bei allen drei Gruppen niedrige Werte. Bei der Gruppe der Männer brachte die Transformation $\ln(x-c_C)$ wieder die beste Anpassung D und die geringste Schiefe S. Der 5%- und der 95%-Wert kam jeweils dem entsprechenden Perzentilwert am nächsten.

Ähnlich war die Situation bei der Gruppe der Frauen ohne OH. Die zweite Transformation $\sinh^{-1}(\ln(x-c_C),\lambda)$ brachte zwar eine geringfügig bessere Anpassung D, doch ergaben alle Transformationen übereinstimmend für die 5%- und 95%-Grenzen

gegenüber den entsprechenden Perzentilen zu niedrige Werte. Bei der Gruppe der Frauen mit OH brachte zwar die Transformation $\ln(x-c_J)$ die beste Anpassung D, aber sowohl Schiefe S als auch Wölbung E und Abweichung von den Perzentilwerten waren bei $\ln(x-c_C)$ geringer.

GLDH:

Auch bei den GLDH-Werten brachte die Berechnung ohne Transformation wiederum zu niedrige Werte, am ausgeprägtesten in der Gruppe der Frauen mit OH.

In der Gruppe der Männer brachte die Transformation $\ln(x-c_C)$ zwar die beste Anpassung D, aber $\ln(x)$ die beste Übereinstimmung mit den Perzentilen, während die Transformation $\sinh^{-1}(\ln(x-c_C),\lambda)$ die kleinsten Werte S und E ergab.

In der Gruppe der Frauen ohne OH fand sich die beste Anpassung D nach der Transformation $\ln(x-c_J)$. Diese Transformation brachte die beste Übereinstimmung mit den Perzentilen.

Bei der Gruppe der Frauen mit OH fand sich zwar die beste Anpassung D bei der Transformation $\sinh^{-1}(\ln(x-c_J),\lambda)$, doch ist die Übereinstimmung der 5%- und 95%-Werte mit den entsprechenden Perzentilen auch schon bei den Transformationen $\ln(x-c_J)$ und $\ln(x-c_C)$ ausreichend.

CHE:

Die CHE-Werte der Gruppe der Männer zeigten die besten Anpassungswerte D und die kleinsten Werte S und E bei $\sinh^{-1}(x,\lambda)$, wobei die Übereinstimmung mit den entsprechenden Perzentilen gut war. Die Transformation $\ln(x)$ erbrachte einen zu hohen 95%-Wert und die Verfahren zur Schätzung von c_C bzw.

c_J lieferten unsinnige Ergebnisse.

Bei der Gruppe der Frauen ohne OH war die Anpassung D ebenso wie das Schiefemaß S mit und ohne Transformation annähernd gleich gut. Die 5%- und 95%-Werte zeigten jedoch durchwegs nach Transformation bessere Übereinstimmung mit den entsprechenden Perzentilwerten, wobei die Transformation $\ln(x)$ und $\ln(x-c_C)$ die beste Übereinstimmung brachte.

Bei der Gruppe der Frauen mit OH brachte die Transformation $\sinh^{-1}(\ln(x-c_C),\lambda)$ zwar die niedrigsten Werte D, S und E, während die beste Übereinstimmung mit den Perzentilen mit Hilfe der Transformation $\ln(x-c_J)$ erreicht wurde. Ohne Transformation waren die ermittelten 5%- und 95%-Werte der beiden Frauengruppen mit Abstand am niedrigsten.

LAP:

Bei den LAP-Werten fand sich bei der Gruppe der Männer die beste Anpassung D und die kleinsten Werte S und E bei der Transformation $\sinh^{-1}(\ln(x-c_C),\lambda)$. Nach dieser Transformation war auch die Übereinstimmung des 5%- und 95%-Wertes mit den entsprechenden Perzentilwerten gut.

Bei der Gruppe der Frauen ohne OH waren die Ergebnisse, unabhängig von der Art der Transformation, nahezu gleich. Dabei zeigte das Ergebnis bei $\ln(x-c_J)$ die größte Abweichung von den entsprechenden Perzentilen, aber die kleinsten Werte D, S und E.

Bei der Gruppe der Frauen mit OH zeigte das Ergebnis nach $\ln(x)$ zwar die beste Anpassung D, aber eine vergleichsweise große Schiefe S. Die beste Übereinstimmung mit den Perzentilen fand sich nach $\ln(x-c_J)$.

3.9 Korrelationen zu Lebensalter und Relativgewicht

Die über dem Lebensalter aufgetragenen Werte (Abb. 15a bis 22c) mit den 5%-, 50%- und 95%-Regressionsparabeln zeigten bei der Gruppe der Männer aufgrund der hohen Fallzahl ($n > 200$) ein deutliches Bild der Altersabhängigkeiten, während insbesondere bei der Gruppe der Frauen mit OH die geringe Fallzahl ($n < 74$) einen Verlauf mit starkem Zufallscharakter vor allem der 95%-Grenzen zur Folge hatte.

Ebenso fanden sich bei den über dem Relativgewicht aufgetragenen Werten (Abb. 15a bis 22c) bei der Gruppe der Männer häufiger ausgeprägtere Abhängigkeiten als bei den beiden Frauengruppen.

Aufgrund der straffen Beziehung zwischen Lebensalter und Relativgewicht (Männer $r=0.43$ ($p < 0.01$), Frauen ohne OH $r=0.37$ ($p < 0.01$) und Frauen mit OH $r=0.27$ ($p < 0.05$)) waren jedoch die zwischen Enzymaktivitäten und Lebensalter gefundenen Beziehungen teilweise nur ein Effekt des Relativgewichtes. In den folgenden Abschnitten 3.9.1 und 3.9.2 sind daher nur die nach Ermittlung der partiellen Korrelationskoeffizienten gefundenen Signifikanzen angegeben.

3.9.1 Beziehung zum Lebensalter

SGOT:

Die SGOT-Aktivitäten (Abb. 15a bis 15c) zeigten bei allen drei Gruppen weitgehende Kontanz. Der Anstieg der 95%-Parabel bei höherem Lebensalter war durch vereinzelte höhere Aktivitätswerte bei sonst verringerter Wertedichte verursacht.

SGPT:
Bei den SGPT-Aktivitäten der Männer fand sich in dem Intervall zwischen 25 und 40 Jahren eine deutliche Häufung höherer Aktivitätswerte. Bei der Gruppe der Frauen mit OH traten nur vereinzelt im Bereich zwischen 25 und 30 Jahren höhere Aktivitäten auf, während die Frauen ohne OH eine ausgeprägte Konstanz zeigten (Abb. 16a bis 16c).

LDH:
Die LDH-Werte der Männer zeigten abgesehen von wenigen niedrigen Werten zwischen 25 und 35 Jahren deutliche Unabhängigkeit vom Lebensalter, ebenso bei der Gruppe der Frauen ohne OH. Bei der Gruppe der Frauen mit OH unter 30 Jahren fanden sich nur vergleichsweise niedrige Werte, sodaß die 95%-Parabel einen Anstieg zeigte (Abb. 17a bis 17c).

AP:
Die Verteilung der AP-Werte der Männer war weitgehend unabhängig vom Alter. Auch die AP-Werte der Frauen mit OH (n= 54) zeigten keine Altersabhängigkeit, während die Frauen ohne OH sowohl in der 5%- als auch in der 50%- und 95%-Parabel mit zunehmendem Lebensalter einen leichten Anstieg ($p < 0.05$) zeigten (Abb. 18a bis 18c).

γ-GT:
Die γ-GT-Aktivitäten zeigten ein ähnliches Verhalten wie die SGPT-Werte: Eine Häufung höherer Werte zwischen 25 und 45 Jahren und ansonsten weitgehende Konstanz bei den Männern und zwei hohe Werte bei den Frauen mit OH zwischen 25 und 30 Jahren. Diese zwei Frauen hatten auch die erhöhten SGPT-Werte. Bei den Frauen ohne OH fand sich ein leichter Anstieg der 5%- und der 50%-Grenze und ein etwas größerer Anstieg ($p < 0.01$)

der 95%-Grenze (Abb. 19a bis 19c).

GLDH:
Die Verteilung der GLDH-Werte der Männer und die der Frauen ohne OH war weitgehend unabhängig vom Lebensalter, während bei den Frauen mit OH eine größere Streuung der Werte bei geringerer Wertedichte vorlag, wodurch sich mit zunehmendem Lebensalter ein weiter werdender Bereich bei konstantem Mittelwert ergab (Abb. 20a bis 20c).

CHE:
Die CHE-Aktivitäten zeigten bei den Männern eine leichte Altersabhängigkeit insofern, als sich um das 15. Lebensalter ein Mittelwert von etwa 5500 U/l ergab, zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr ein Maximum mit Mittelwert 6500 U/l und anschließend wieder ein Abfall auf etwa 5500 U/l im 60. Lebensjahr. Dagegen zeigten die Werte der beiden Frauengruppen Konstanz, wobei in der Gruppe der Frauen mit OH mit zunehmendem Lebensalter die Streuung der Werte größer war (Abb. 21a bis 21c).

LAP:
Die LAP-Aktivitäten der Männer zeigten abgesehen von 5 deutlich abweichenden Werten eine klare Altersabhängigkeit: Die 5%-, 50%- und 95%-Linien fallen mit zunehmendem Lebensalter zu niedrigeren Werten signifikant ($p < 0.01$) hin ab. Bei den beiden Frauengruppen war ein Abfall nur schwach angedeutet, wobei die Gruppe der Frauen mit OH wiederum mit zunehmendem Lebensalter eine größer werdende Streuung der Werte zeigte (Abb. 22a bis 22c).

3.9.2 Beziehung zum Relativgewicht

Bei den SGOT-Aktivitäten (Abb. 15a bis 15c) zeigte die 50%-Regressionsgerade der Männergruppe einen Anstieg ($p < 0.01$), während die 5%- und 95%-Grenze weitgehend konstant blieb. Umgekehrt blieb bei der Gruppe der Frauen ohne OH die 50%-Linie konstant, aber die 5%- und 95%-Grenzen zeigten einen leichten Abfall. Bei den Frauen mit OH blieben alle drei Linien konstant.

Die SGPT-Aktivitäten (Abb. 16a bis 16c) zeigten bei der Gruppe der Männer mit zunehmendem Relativgewicht einen deutlich zunehmenden Anteil hoher Werte ($p < 0.01$): Bei einem Relativgewicht von 80% betrug der Median etwa 9 U/l und bei einem Relativgewicht von 140% etwa 18 U/l. Die Werte bei den Frauengruppen waren dagegen nahezu unabhängig vom Relativgewicht.

Die LDH-Werte (Abb. 17a bis 17c) waren bei den Männern weitgehend unabhängig vom Relativgewicht. Bei den beiden Frauengruppen stiegen die Grenzen mit höherem Relativgewicht leicht an.

Die AP-Werte (Abb. 18a bis 18c) verhielten sich wie die LDH-Werte: Weitgehende Unabhängigkeit bei den Männern und leicht zunehmend bei den Frauen. Der Anstieg war in der Gruppe der Frauen mit OH signifikant ($p < 0.05$).

Bei den γ-GT-Aktivitäten (Abb. 19a bis 19c) fanden sich die gleichen Verhältnisse wie bei den SGPT-Aktivitäten: In der Gruppe der Männer stiegen die Werte mit zunehmenden Relativgewicht deutlich an ($p < 0.01$). Der Median stieg von ca. 11 U/l bei 80% Relativgewicht auf ca. 22 U/l bei 140% Relativgewicht an. In den beiden Frauengruppen waren die Werte dagegen weitgehend unabhängig vom Relativgewicht.

Die GLDH-Werte zeigten ähnliche, wenn auch weniger ausgeprägte Verhältnisse wie die γ-GT-Werte (Abb. 20a bis 20c).

Bei den CHE-Aktivitäten (Abb. 21a bis 21c) fand sich übereinstimmend in allen drei Referenzgruppen ein Anstieg der Werte bei zunehmendem Relativgewicht. In allen drei Gruppen ist der Median bei einem Relativgewicht von 140% um ca. 1000 U/l höher als bei einem Relativgewicht von 80%. Der Anstieg war jedoch nur bei der Gruppe der Männer signifikant ($p < 0.01$).

Die LAP-Werte zeigten bei der Gruppe der Männer mit zunehmendem Relativgewicht eine leichte Abnahme und bei den beiden Frauengruppen weitgehende Unabhängigkeit (Abb. 22a bis 22c).

4. DISKUSSION

4.1 Zum Begriff "Normalbereich"

Der Begriff "normal" hat im allgemeinen Sprachgebrauch sehr unterschiedliche Bedeutungen abhängig davon, welche Erfahrungen und welche Erwartungen mit diesem Begriff verbunden werden.

4.1.1 Begriffsproblematik

Die grundsätzliche Problematik dieses Begriffes wird 1967 von KOLLER beleuchtet (57):

> Ein Teil der Probleme des Normalbegriffs betrifft das Begriffsproblem, das sich an vielen Stellen der empirischen Wissenschaften wiederholt....
> Diese Begriffe sind gewissermaßen von der Mitte eines Variationsbereiches aus entstanden, von den Fällen aus, bei denen kein Zweifel über die Zugehörigkeit zum Typus bestand... Alle diese historischen Begriffe sind nicht randscharf... Das Zuordnungsproblem erfordert aber Abgrenzung und Randschärfe, die im klassischen Begriffsbildungsprozeß nicht enthalten waren.

4.1.2 Deutungen des Begriffs "Normal"

In dem Bestreben, den Normalbegriff mit Randschärfe zu versehen, gelangt man zu den unterschiedlichsten Zielen je nach dem, von welchem Standpunkt man ausgeht. MURPHY nennt 1972 (71) sieben verschiedene Bedeutungen des Begriffs "normal":

- verteilt entsprechend der Gauß'schen Glockenkurve
- am meisten repräsentativ für seine Klasse (Mittelwert, Median)
- üblicherweise seiner Klasse zugerechnet (gewöhnlich)
- am besten zum Überleben geeignet (optimal, bestens angepasst)
- keinen Schaden verursachend (harmlos)
- üblicherweise erhofft (konventionell)
- in seiner Klasse am perfektesten (ideal).

Die statistische Bedeutung des Begriffes "normal" verbindet MAINLAND 1969 (65) mit dem statistischen Begriff "Standard" - Abweichung und meint, beide Begriffe klingen wie "biologischer oder medizinischer Standard".

Doch selbst wenn man wie SCHMIDT und SCHMIDT (88) die Norm als "unter klinischem Aspekt 'ideal' und erstrebenswert" auffaßt oder wie KOLLER (57) als "Optimum der Anpassung im Zuge der Evolution", bleibt das Kriterium offen, was als "normal" anzusehen ist: Selbst Kriterien wie höchste Lebenserwartung, größte Leistungsfähigkeit, beste Residenz oder bestes Wohlbefinden können durchaus zu gegensätzlichen Ergebnissen führen (57).

AMADOR 1975 (2) hält sich an WEBSTER'S New International Dictionary und seine Defination von "normal" als Abwesenheit von Infektion, Erkrankung oder Fehlbildung oder Abwesenheit von experimenteller oder therapeutischer Manipulation.

WILLIAMS 1972 (122) will ganz abrücken vom "Normalen" und meint, Durchschnittswerte einer nichtkranken Population seien von begrenztem Wert wegen fast immer vorhandener struktureller oder funktioneller Defekte und Anpassung an die individuelle Umgebung.

LAUDAHN und Mitarbeiter 1970 (62) sehen in der Norm sowohl einen theoretisch begründbaren idealen und anzustrebenden Zustand als auch eine empirische Beschreibung des Durchschnittes eines für die Gesamtbevölkerung repräsentativen, durch sorgfältige klinische Voruntersuchung ausgewählten Kollektivs.

4.1.3 "Normalbereich" als Entscheidungskriterium ?

Doch auch dann, wenn man sich darauf einigen könnte, was unter "normal" verstanden werden soll, und anhand eines hierfür geeigneten Kollektivs einen z.B. 95% der Werte umfassenden "Normalbereich" geschätzt hätte, darf dieser Bereich nur als Orientierung verwendet werden.

SUNDERMAN (104) weist 1975 darauf hin, daß man bei Verwendung von "Normalbereichsgrenzen" als Entscheidungsgrenze einem unzulässigen Fehlschluß erliegt; Krank ist nicht gleichzusetzen mit Abweichung vom "Normalen".

In diesem Sinn nennen MURPHY und Mitarbeiter 1967 (72) das Konzept des "Normalbereiches" eine "over-simplification" und schreiben, kein kompetenter Kliniker mache je seine Diagnose davon abhängig, ob der Wert des Patienten innerhalb des "Normalbereiches" liegt oder nicht.

Dies deckt sich mit unserer Auffassung, der gemäß der "Normalbereiche" keine Schlußfolgerung zuläßt:
Von den vier möglichen Schlußweisen

- Patient gesund, folglich Wert im Normalbereich
- Wert im Normalbereich, folglich Patient gesund
- Patient krank, folglich Wert ausserhalb des Normalbereiches
- Wert ausserhalb des Normalbereiches, folglich Patient krank

ist keine einzige generell zulässig.

Trotzdem ist die Zahl der Autoren, die die Bereichsgrenzen als Entscheidungsgrenzen ansehen, noch vergleichsweise groß. Stellvertretend seien zwei Autoren genannt: FEISSLI und Mitarb. (25) warnen vor zu weiten Grenzen, "da sonst die paradoxe Situation entsteht, daß schon Anstiege innerhalb des Normalbereiches als sicheres Anzeichen für das Vorliegen einer Erkrankung gewertet werden müssen".

KREUTZ (60) beanstandet "bei zu weiten Grenzen die breite Grauzone zwischen normalem und pathologischem Bereich und andererseits bei zu engen Grenzen die Gefahr falscher Schlüsse".
Zum ersten zu sagen, daß ein Anstieg innerhalb eines Normalbereiches durchaus pathologisch sein kann und lediglich eine Frage der intraindividuellen Schwankungsbreite ist. Zum anderen muß eine so starre Verwendung von Bereichsgrenzen mit MURPHY als over-simplification bezeichnet werden.

GALEN (28) und WINKEL (125) sagen kurz und eindeutig: Der Normalbereich sagt nichts zu Erkrankungen.

4.2 Referenzwerte:

In dem Bestreben, aus dem Dilemma um den Normalbegriff herauszukommen und die Untauglichkeit der Bereichsgrenzen als Entscheidungskriterien bewußt zu machen, wurde 1969 von MAINLAND (65) der Begriff "Standardbereich" vorgeschlagen.

Mehr Gegenliebe fand der Vorschlag von GRÄSBECK, anstelle des Begriffes Normalbereich den Begriff "Referenzbereich" zu setzen, beziehungsweise von "Referenzwerten" und "Referenzkollektiv" zu sprechen. 1970 wurde von der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) ein Expert Panel on Theory of Reference Values initiiert mit GRÄSBECK (Helsinki), HARRIS (Washington), WHITEHEAD (Birmingham) und WILLIAMS (San Francisco) und 1972 auf dem 8. International Congress of Clinical Chemistry ein Symposium "Theory of Reference Values" durchgeführt (21).

DYBKAER (19) verwendet den Begriff "Referenzwerte" folgendermaßen:

> Eine Menge bestimmter Werte, deren Herkunft genau beschrieben ist, und deren Beschreibung jedem zugänglich ist, der diese Referenzwerte verwenden will. Bei dieser Beschreibung ist zu erwähnen: Alter, Geschlecht, psychische Situation, Gonadentätigkeit, Ernährung, körperliche Aktivität, Haltung etcetera.

Der Begriff "Referenzwerte" bedeutet demnach die gesamte Menge an Analysenergebnissen, die von einem Referenzkollektiv ermittelt wurde. Der "Referenzbereich" oder das "Referenzintervall" ist dann ein anhand dieser Referenzwerte berechnetes Intervall, z.B. das 95%-Intervall.

4.2.1 Folgerung aus der Umbenennung in Referenzbereich

SUNDERMANN betont 1975 (104), daß es sich hierbei nicht lediglich um eine Änderung der Nomenklatur handelt, sondern einen wichtigen Schritt zur Schaffung einer klaren Basis für die klinische Interpretation darstellt. Das Neue an diesem Konzept sind die Forderungen, die an die Referenzbereichsermittlung gestellt werden, von GRÄSBECK 1977 (33) folgendermaßen zusammengefaßt:

> Die Verwendung des Referenzbereiches setzt eine klare und jedem zugängliche Beschreibung der Werte voraus,
> - die Charakterisierung des Referenzkollektivs,
> - die Abnahmetechnik und Probenbehandlung,
> - die physiologischen und Umgebungsbedingungen bei der Probenahme.
> - die analytische Methode mit Angabe der Richtigkeit, Präzision und Spezifität und
> - die angewendeten statistischen Berechnungen.

Eine umfangreiche Aufschlüsselung dieser 5 Spezifikationskategorien findet sich bei SUNDERMANN 1975 (104) und bei SUNDERMANN und KELLER 1976 (105).

4.3 Wahl des Referenzkollektivs

Es besteht zwar Übereinstimmung in der Ansicht, daß das Referenzkollektiv in möglichst allen wesentlichen Details zu beschreiben ist, aber in der Frage, welchen Kriterien das Referenzkollektiv genügen soll, besteht keine Einhelligkeit.

Die mangelnde Übereinstimmung beruht auf der Tatsache, daß ein gültiger Vergleich nur dann möglich ist, wenn sowohl der zu beurteilende Wert als auch die Werte des "gesunden" Kollektivs aus ein und derselben speziellen Population stammen, und wenn die Werteverteilungen der nicht erkrankten sowie der an verschiedenen Diagnosen erkrankten Probanden bekannt sind (19, 32, 72).

Um ungeachtet dieser Tatsache einen für alle denkbaren Kollektive und alle denkbaren Erkrankungen gültigen Vergleichsmaßstab in Form eines Referenzkollektives zu erstellen, werden die verschiedensten Vorgehensweisen vorgeschlagen.

Dabei sind sich von wenigen Ausnahmen (25, 66) abgesehen die meisten Autoren darüber einig, daß jedes Labor seine eigenen Referenzwerte ermitteln sollte.

4.3.1 Bereinigte Referenzkollektive

BOROVICZENY (8) geht von einer Population sich gesund und arbeitsfähig fühlender Probanden aus und schlägt die Selektion solcher Probanden vor, bei der durch Spezialuntersuchungen das Vorliegen von Krankheiten oder von Folgezuständen früherer Krankheiten ausgeschlossen und alle Laborwerte in einem "eingeengten" Referenzbereich liegen. Letzteres ist jedoch schon aus statistischen Gründen abzulehnen (siehe Abschnitt 4.8).

Für den Idealfall fordert BOROVICZENY darüber hinausgehend die Selektion von Amateursportlern zwischen 20 und 30 Jahren in gemäßigter Zone, bei Meereshöhe, in Sommermonaten bei ausgeglichener Wetterlage. Dadurch würde man sich jedoch drastisch noch weiter von jeder Vergleichbarkeit entfernen. Vielleicht hätte dies aber auch den positiven ungewollten Effekt, die fehlende Vergleichbarkeit für jedermann klar ersichtlich zu machen.

Auch REED und Mitarbeiter fordern 1973 (77) eine weitgehende Selektion: Die Eignung einer Referenzbereichsschätzung hänge unter anderem davon ab, wie begründet die Annahme ist, daß die Probanden eine Stichprobe einer homogenen Population sind.

KOLLER weist 1975 (58) darauf hin, daß derartige Bereinigungen im Widerspruch zum klinischen Bedarf stehen:

> Ein Kliniker muß auch das Hb einer Frau beurteilen, die im 7. Monat schwanger ist, vor 3 Wochen Blut gespendet hat, Zigarettenraucherin ist oder aus dem Urlaub aus 3000 m Höhe kommt.

4.3.2 Hospitalisierte gesunde Probanden als Referenzkollektiv

Sofern man darauf bestehen will, das Referenzkollektiv zum Vergleich mit stationären Patienten zu verwenden, wird von GRÄSBECK 1972 (32) und von SKANSDEN 1977 (100) vorgeschlagen, sich gesund fühlende und gründlich durchuntersuchte Patienten zu hospitalisieren, um beispielsweise bezüglich physischer Aktivität und Diät die Vergleichbarkeit zu verbessern.

4.3.3 Krankenhauspatienten als Referenzkollektiv

Auch Krankenhaus-Patienten werden als Referenzkollektiv diskutiert, sofern Einigung erzielt werden kann, welcher Patiententyp als Referenzpatient von allgemeinem Interesse ist (32, 100). GROSS (36) gibt jedoch zu bedenken, dabei werde a priori unterstellt, daß zwischen den testempfindlichen und den übrigen Erkrankungen keine wechselseitige Beziehung besteht, was meist unbekannt ist. Auf keinen Fall sollte, wie teilweise vorgeschlagen wird (2, 5, 49), das von allen Patienten gesammelte Datenmaterial als Ausgangsmaterial gewählt werden.

4.3.4 Ursache des Dilemmas mit dem Referenzkollektiv

Das insgesamt deutlich werdende Dilemma hat seine Ursache in den Erwartungen an das Referenzkollektiv, die insofern überzogen sind, als das Referenzkollektiv als Vergleichsmaßstab und Entscheidungshilfe für alle Situationen und jedes auftretende Patientenkollektiv dienen soll. Dabei wird übersehen, daß anhand der Referenzwerte korrekterweise nur die Frage beantwortet werden kann, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein gemessener Wert in der Werteverteilung des Referenzkollektives auftritt.

Man sollte sich daher, sofern man sich in der Diagnostik auf einen so allgemeinen Vergleichsmaßstab wie ein Referenzkollektiv beziehen will, die Vorsicht von MAINLAND (66) zu eigen machen:

> Man kann nur hoffen, daß das Referenzkollektiv hinreichend repräsentativ ist und man sich nicht ernsthaft verschätzt.

Der Vorschlag, für alle Situationen Referenzbereiche zu ermitteln und die Meßwerte anhand des jeweiligen Mittelwertes $\bar{x}$ und der Standardabweichung s in der Form $\frac{x - \bar{x}}{s}$ zu standardisieren, "weil der Kliniker die vielen Einflüsse nicht

überblicken kann" (38, 53, 64, 89), ist unseres Erachtens indiskutabel, da dadurch - abgesehen von allen Fehlern - nur eine verständnislose Zahlengläubigkeit gefördert wird. DYBKAER (20,21) hält diesem Vorschlag zurecht entgegen, das biochemische Verständnis für pathologische Mechanismen dürfte dabei verloren gehen.

4.3.5 Neueste Empfehlungen für die Bildung von Referenzkollektiven

Die neuesten Empfehlungen in der Klinischen Chemie gehen dahin, einerseits eine Unterteilung des Referenzkollektivs vorzunehmen, beispielsweise nach Altersgruppen, Geschlecht und Einnahme von Ovulationshemmern, und andererseits das Referenzkollektiv genau zu spezifizieren, wobei folgende Kollektivmerkmale Erwähnung finden sollen (19, 21, 32, 104, 105):

> Rekrutierungsmethode, Kriterien für Elimination bzw. Ausfall, Gewicht, Größe, Beruf, Haltung, genetischer und rassischer Hintergrund, geographische Lage mit Klima und Meereshöhe, biologische Rhythmen und Gonadentätigkeit (Schwangerschaft, geschlechtl. Frequenz).

4.3.6 Das eigene Referenzkollektiv

Das für die vorliegenden Untersuchungen zur Verfügung stehende Kollektiv unterzog sich zwischen Herbst 1972 und Frühjahr 1973 den Einstellungsuntersuchungen in einem Münchner Großbetrieb oder im Klinikum Großhadern.

Damit ist dieses Referenzkollektiv strenggenommen nur als Vergleichsmaßstab für Einstellungsuntersuchungen in diesem Großbetrieb bzw. im Klinikum Großhadern zulässig.

Zu Beginn der Untersuchung waren die Daten bereits erhoben und verschiedene Informationen waren nicht mehr zugänglich:

- Inwieweit die betriebsärztliche Untersuchung alle Probanden mit "einschlägigen" Erkrankungen herauszufinden in der Lage war, war nicht festzustellen.
- Informationen beispielsweise zum genetischen oder rassischen Hintergrund, zu biologischen Rhythmen oder zur Gonadentätigkeit waren garnicht oder nur bruchstückhaft erhoben worden.

Bezüglich der Medikamenteneinnahme wurde bei unserem Kollektiv ganz allgemein nach Medikamenten und speziell nur nach Ovulationshemmern gefragt. Bei Einnahme von Corticosteroiden oder sonstigen Medikamenten gegen den rheumatischen Formenkreis wurde der Proband nicht ins Referenzkollektiv aufgenommen, während die Einnahme von Ovulationshemmern darüber entschied, in welche Frauengruppe einzuteilen war. Eine genauere Spezifikation der Ovulationshemmer unterblieb, obwohl aus verschiedenen Untersuchungen in der Literatur (3, 50, 69, 115, 129, 131) hervorgeht, daß die Störwirkung von der Zusammensetzung des jeweiligen Präparates abhängt.

4.4 Probandenbezogene Bedingungen bei der Probennahme

Die Lebensgewohnheiten und die physiologische Verfassung der Probanden zum Zeitpunkt der Probengewinnung ist für die Wertlage von teilweise einschneidender Bedeutung. Folgende Einflußmöglichkeiten werden aufgezählt (2, 34, 104, 105):

> Temperatur, Meereshöhe, Jahreszeit, Reisegewohnheiten, Stress, physische und emotionelle Aktivität, Haltung, chronobiologische Rhythmen, Ernährungsweise, Fastenzeiten, Genußgifte, Hospitalisation, endokriner Status (Menstruation, Schwangerschaft), Arzneimittelkonsum (orale Kontrazeptiva).

GUDER 1977 (37) unterteilt in "unbeeinflussbare feste" Einflußgrössen wie z.B. Vererbung, Geschlecht, Rasse und Krank-

heiten, in "unbeeinflussbare veränderliche" Einflußgrößen wie z.B. Alter, Biorhythmen, Klima, Höhe, Körpergewicht und Krankheiten und in "beeinflussbare veränderliche" wie Nahrung, Gifte, Medikamente, Muskeltätigkeit und Krankheiten. Guders Einteilung ist jedoch mehrfach auf Widerspruch gestoßen (127).

4.4.1 Biorhythmische Schwankungen

Biorhythmische Tagesschwankungen im Serum sind z.B. für Kalium, Natrium, Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiss (101, 102) und bei der Natrium-, Kalium- und Kalzium-Ausscheidung im Urin nachgewiesen (128). 1961 (111) sind für die Enzyme ALD, GOT, LDH und MDH Tagesschwankungen mit nächtlichem Maximum beschrieben worden, während in neueren Untersuchungen für Enzyme keine Tagesrhythmik festgestellt wurde (74, 85, 86, 88). Dagegen sind jahreszeitliche Schwankungen für LDH (126) und GPT (113) festgestellt und diskutiert worden, die jedoch zumindest im Fall der GOT auf zeitlich entsprechende Schwankungen der Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen sind. Bei CHE waren jahreszeitliche Schwankungen nicht nachweisbar (95).

4.4.2 Einfluß körperlicher Belastung

Einhelliger sind die Feststellungen hinsichtlich dem verändernden Einfluß der körperlichen Belastung, der im Falle der Serumenzymaktivität um so deutlicher ist, je größer die Belastung und je geringer der Trainingszustand ist: Ein eindeutiger Anstieg findet sich bei GOT (24, 51, 54, 74, 90, 103), bei GPT (74), bei CK (51, 54, 90) und bei LDH (24, 51, 54, 74, 90). Als Ursache wird ein Austritt von Zellenzymen aufgrund des gesteigerten Stoffwechsels und der mit dem vermehrten Stoffaustausch verbundenen Steigerung der Membranpermeabilität sowie aufgrund einer reversiblen,

hypoxischen Zellschädigung diskutiert (87, 88, 90). STATLAND und Mitarbeiter berichteten 1973 (103) in Zusammenhang mit Muskeltätigkeit auch über Anstiege bei Kreatinin, Harnsäure, Phosphat, Gesamteiweiss und Albumin, sowie über Abnahmen bei Kalium. Von denselben Autoren werden auch Anstiege nach Mahlzeiten beschrieben und zwar bei Natrium, Phosphat, Eisen, Harnsäure, alkalischer Phosphatase und Gesamtfett sowie eine Abnahme bei LDH.

4.4.3 Einfluß der Körperlage

Auch die Körperlage ist von großer Bedeutung. So wird nach 10-15 minütigem Stehen eine durch Flüssigkeitsverschiebung in den extravasalen Raum verursachte Abnahme des Blutvolumens um 10% und damit ein Anstieg aller korpuskulären und hochmolekularen, folglich auch aller proteingebundenen Bestandteile beschrieben und diskutiert (26, 60). Die niedrigsten Konzentrationen finden sich bei einer vor Blutabnahme mindestens 20 Minuten dauernden horizontalen Körperlage (26).

4.4.4 Möglichkeiten zur Standardisierung

Um solche Störeinflüsse weitgehend zu eliminieren, ist die Standardisierung der Umgebungsbedingungen bei der Blutabnahme sowohl für das Referenzkollektiv als auch für Patienten eine notwendige Voraussetzung. Standardisiert werden kann Nahrungsaufnahme, Tageszeit, körperliche Aktivität und Körperlage (47). BERNHARDT und CALAIS schlagen 1974 (7) eine standardisierte Muskelbelastung unter Berücksichtigung der Leistungsfähigkeit und des Trainingszustandes vor, was sicherlich bei weitem problematischer ist, als eine standardisierte Ruhepause (24).

4.4.5 Standardisierung bei dieser Untersuchung

Bei unserem Referenzkollektiv war eine Standardisierung nur zum Teil möglich. Die Probanden waren morgens nüchtern einbestellt worden und warteten teils sitzend, teils stehend unterschiedlich lange bis zur Blutabnahme. Inwieweit die Probanden wirklich nüchtern waren oder vor dem Eintreffen sportlich oder sonst körperlich aktiv waren und ob im einzelnen Fall die Wartezeit sitzend oder stehend verbracht wurde, ist nicht erfasst worden.

4.5 Abnahmetechnik und Probenbehandlung

> Die Technik der Probennahme und die Aufbewahrung der Probe ist von größter, leider aber auch unterschätzter Tragweite (RICHTER 1969 (80)).

Die bei der Probennahme und Probenbehandlung auftretenden Einflussfaktoren sind im wesentlichen (37, 104, 105, 123):

> Art des Blutes (arteriell, kapillär oder venös), Stärke und Dauer der Stauung, Sog bei Entnahme, Zusatz zur Probe, Einmalartikel, Dauer und Art des Transportes und der Lagerung bis zur Zentrifugation, Schutz vor Veränderung (Hämolyse, Kontamination mit Spurenelementen, Verdunstung, Licht, Absetzen von Bestandteilen), Temperatur und Dauer bis zur Abtrennung des Serums oder Plasmas, Temperatur und Dauer bis zur Verarbeitung.

4.5.1 Enzymwirksame Störeinflüsse

Bei Enzymen kommt noch die Empfindlichkeit gegenüber Detergenzien (24, 39) hinzu. Auch werden Veränderungen durch Denaturation an Grenzschichten zwischen Enzymlösung und Luft, Glas oder Plastik diskutiert (70). Auch Stauung bei der Blutabnahme und Hämolyse werden als Fehlerquellen bei Enzymbestimmungen hervorgehoben: Aufgrund des hohen Konzentrationsgradienten zwischen beispielsweise Erythrozyten und Plasma mit 40:1 für GOT und 160:1 für LDH führt langanhaltende

venöse Stauung zu hypoxischen Zellschädigungen mit Enzymaustritt (27, 30). Dadurch können die Enzymaktivitäten auch bei Gesunden so erhöht werden, daß sie in Grenzbereichen oder sogar in pathologischen Bereichen liegen.

BOROVICZENY (8) hebt in diesem Zusammenhang die Schädigung von Muskelzellen hervor, da insbesondere jene Enzyme ansteigen, die in der Muskelzelle in einer wesentlich höheren Konzentration als im zirkulierenden Blut enthalten sind. ENGLHARDT (24) betont die Hämolyse und berichtet, schon bei Mikrohämolyse sei eine Serumenzymzunahme parallel zur Hämoglobinzunahme beobachtet worden. BOROVICZENY berichtete über Serumenzymanstiege durch Hämolyse als Folge von Schaumbildung bei Verwendung undichter Spritzen oder bei zu starkem Ansaugen und durch Spuren von Wasser oder Detergentien in den Aufnahmegefäßen.

Die Lagerung der Proben bis zur Zentrifugation und weiter bis zur Verarbeitung spielt ebenfalls eine Rolle, sowohl durch Veränderung der Enzyme als auch durch Gerinnungsprozesse in der Probe (86).

4.5.2 Abnahmetechnik und Probenbehandlung beim eigenen Kollektiv

Bei unserem Kollektiv erfolgte die Probennahme durch zwei erfahrene ärztliche Mitarbeiter des klinisch-chemischen Instituts am Krankenhaus München-Harlaching. Die Blutentnahme erfolgte mit Einmalkanülen und Einmalspritzen im allgemeinen aus der nur leicht angestauten Cubitalvene vorzugsweise des rechten Armes. Einzelheiten wurden jedoch nicht erfaßt und standen der Auswertung somit nicht zur Verfügung. Auch über den Probentransport vom jeweiligen Entnahmeort in das Labor sowie über die Zeit zwischen Abnahme und Verarbeitung wurde nicht Buch geführt, sodaß sich vorhandene

Extremwerte nachträglich nicht mehr mit diesen Faktoren in Zusammenhang bringen ließen.

4.6 Analytische Methoden

Die Wahl der analytischen Methode ist für jede Laborbestimmung von entscheidender Bedeutung. Dies trifft umso mehr für Enzyme zu, bei denen nicht Konzentrationen gemessen werden, sondern katalytische Aktivitäten, die je nach Wahl der Methode sehr unterschiedlich ausfallen können. Schon geringe Schwankungen der Reagenzkonzentrationen und der Temperaturen wirken sich als deutliche Aktivitätsschwankungen aus (39, 40). Die methodische Streuung bei Aktivitätsbestimmungen ist daher im allgemeinen höher als bei Konzentrationsbestimmungen, auch wenn optimierte Methoden auf vollmechanisierten Geräten mit Messung im Bereich linearer kinetischer Reaktion verwendet werden.

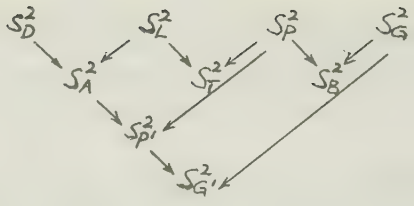
4.6.1 Beziehung zwischen methodischer und Gesamtvarianz

Eine Zunahme des methodischen Fehlers wirkt sich in Form einer Verbreiterung des Referenzbereiches aus (11, 13). Eine Abschätzung des Einflusses ist unter Voraussetzung additiver Varianzen nach folgender Formel möglich (41):

$$\sigma^2_{A+B} = \sigma^2_A + \sigma^2_B + cov(A,B),$$

wobei cov(A,B) =o gilt, wenn die Variablen A und B unabhängig sind.

1970 wurden von HARRIS und Mitarbeiter (16, 45) und später auch von anderen Autoren (12, 130) die verschiedenen Einflüsse nach folgendem Schema differenziert:



Dabei gilt:

S_D^2 = Varianz innerhalb der Serien
S_L^2 = Varianz von Tag zu Tag
S_P^2 = intraindividuelle Varianz
S_G^2 = interindividuelle Varianz
S_A^2 = gesamte analytische Varianz
S_T^2 = gesamte intraindividuelle Varianz
$S_{P'}^2$ = gemessene intraindividuelle Varianz
S_B^2 = gesamte biologische Varianz
$S_{G'}^2$ = gemessene biologische Varianz

Wenn die Referenzwerte sich, wie in unserem Fall, aus über mehrere Serien verteilten Einzelbestimmungen von den Probanden des Referenzkollektivs zusammensetzen, dann ist eine Streuung entsprechend der "gemessenen biologischen Varianz" $S_{G'}^2$ zu erwarten (16, 58), die sich methodisch aus der Varianz innerhalb der Serien S_D^2 und der Varianz von Tag zu Tag S_L^2 und biologisch aus der intraindividuellen Varianz S_T^2 und der interindividuellen Varianz S_G^2 ergibt.

4.6.2 Limitierung des methodischen Fehlers aufgrund der Gesamtvarianz

Aufgrund dieser Beziehung zwischen methodischer und gemessener biologischer Varianz wird von mehreren Autoren versucht, daraus eine anzustrebende Limitierung des methodischen Fehlers abzuleiten: GOWENLOCK und BROUGHTON gehen 1968 (31) von einem als aktzeptabel angenommenen Fehler der

beobachteten Gesamtvarianz aus und schließen daraus auf die maximal zulässige methodische Streuung. TONKS 1963 (108) schließt ebenfalls von der beobachteten Gesamtvarianz auf einen maximal zulässigen methodischen Fehler, hat dabei aber wie ACLAND und LIPTON 1967 (1) vor allem die Genauigkeit der Beurteilung eines Einzelwertes anhand des Referenzbereiches im Auge. Ein wichtiges Argument für eine Limitierung bzw. Reduzierung des methodischen Fehlers ist: Eine verschlechterte Präzision verbreitert die verschiedenen Kollektive und ergibt stärkere Überschneidungen von Erkrankten- und Nicht-Erkranktenkollektiven (126a, 79).

TONKS fordert, daß $\pm$ 2·Vk (=Variationskoeffizient) in % innerhalb der "Allowable limits of error"

liegen, und er begründet seine Forderung mit dem Hinweis, bei größeren Fehlern könne nicht zwischen normal und pathologisch unterschieden werden (108, 109).
Unter Voraussetzung von Unabhängigkeit der Einflußgrößen und Addivität der Varianzen ist die Forderung von TONKS bei Übereinstimmung der Mittelwerte etwa gleichbedeutend mit $S_A \leq 1/2\ S_{G'}$. Wegen der Beziehung $S_B^2 + S_A^2 = S_{G'}^2$ folgt daraus $S_{G'} \leq 1{,}155\ S_B$, d.h. die Streuung des beobachteten Referenzbereiches ist bis zu ca. 15% größer als die des wahren Referenzbereiches (31). BÜTTNER und Mitarbeiter fordern deshalb $2 \cdot V_k < 1/16$ des Referenzbereiches (13), was einer Vergrößerung des Referenzbereiches von nur etwa 3% entspricht.

4.6.3 Präzision der hier verwendeten analytischen Methoden
Die Präzision unserer Enzymbestimmungen (Tab. 4) war bei allen Enzymen mit Ausnahme der γ-GT und der LAP meist deutlich besser als die von der Bundesärztekammer für Enzyme geforderte Präzision von 10% (13a, 13b). Ein Vergleich der

Präzision von Tag zu Tag ($2V_k$) mit den "allowable limits of error" (A.L.E.) von TONKS zeigt, daß bei LDH und LAP die Forderungen von TONKS nicht eingehalten werden konnten (Tab. 16). Die schärferen Forderungen von BÜTTNER (13) ließen sich bei keiner der durchgeführten Enzymanalysen einhalten.

4.7 Statistische Auswertung von Referenzwerten

Bei der statistischen Auswertung von Referenzwerten finden sich in der Literatur die verschiedensten Methoden abhängig von der Zielsetzung sowie von der statistischen Sorgfalt der Auswertung. Entsprechend der Zielsetzung lassen sich 2 Richtungen unterscheiden, einerseits die Ermittlung von Entscheidungsgrenzen und andererseits die rein deskriptive Darstellung der Verteilung der Referenzwerte.

4.7.1 Bereichschätzung unter Voraussetzung von Normalverteilung

Die einfachste, aber häufig nur grobe Schätzungen liefernde Berechnung ist die des arithmetischen Mittelwertes und der Standardabweichung. Dabei wird stillschweigend und fälschlich vorausgesetzt, daß die Werte normal verteilt sind und daß demzufolge 95% der Referenzwerte in dem Bereich $\bar{x} \pm 1{,}96\ S$ liegen. Die Annahme einer Normalverteilung wird teilweise damit begründet, die Nullhypothese, es liege Normalverteilung vor, sei durch den entsprechenden Test nicht abgelehnt worden (67, 75, 132).
Dabei wird übersehen, daß eine Nullhypothese umso weniger abgelehnt wird, je kleiner der Stichprobenumfang ist.

GROSS 1969 (36) nennt solche Grenzangaben "eher arbitrarisch-rechnerische als tatsächliche Normgrenzen".

4.7.2 Normalverteilung ein Naturgesetz ?

Andere Autoren (2, 5, 49) scheinen die Normalverteilung für ein Naturgesetz zu halten: "Schiefen entstehen durch Werte, die bei Erkrankungen beobachtet werden" (2). Überraschend hierbei ist die unbekümmerte Haltung: "Die Voraussetzung, daß Werte gesunder Personen normalverteilt sind, ist sicher problematisch, aber man darf sie wohl als vernünftige Annahme voraussetzen" (5). Diese von der Normalverteilung ausgehende Faszination ist jedoch schon alt: CRAMER 1946 (17) schreibt treffend:

> Everybody believes in the law of errors, the experimenters because they think it is a mathematical theorem and the mathematicians because they think it is an experimental fact.

Dabei wird vergessen, daß die Normalverteilung von GAUSS als Fehlerkurve eingeführt wurde, als Verteilung der Werte aus mehreren Messungen ein und desselben Objektes mit ein und demselben Meßinstrument (23, 29, 66, 71).

Ähnlich vereinfachend ist die Annahme einer log-Normalverteilung und die Berechnung eines Bereiches $\bar{z} \pm 1{,}96\ s_z$ aus logarithmierten Werten $z = \ln(x)$ mit anschließender Rücktransformation $x = e^z$.

4.7.3 Bereichsschätzung durch Normalisierung

Aufwendiger aber genauer ist das Vorgehen, wie es u.a. von BRUNDEN und Mitarbeiter 1970 (10) gefordert wird:

1. geeignete Transformation derart, daß sich Normalverteilung der Daten ergibt oder
2. Verwendung passender Verteilungsfunktionen oder
3. parameterfreie Bestimmung und Angabe der Perzentilen

Von einer geeigneten Transformation ist zu fordern, daß der Betrag der Koeffizienten für Schiefe und Wölbung (Exzeß)

der Verteilung möglichst klein wird (72, 78).

Die parametrische Methode hat gegenüber der nicht parametrischen den Vorteil, daß ein kleinerer Stichprobenumfang benötigt wird, um dieselbe Genauigkeit zu erreichen (43, 78).

Eine von einzelnen Autoren (43, 44, 46) bevorzugte Transformation zur Reduzierung von Verteilungsschiefen ist die Transformation $y=\ln(x-c)$ bei Rechtsschiefe bzw. $y=\ln(c-x)$ bei Linksschiefen. Bei danach noch positiver Wölbung kann zur Reduzierung die Transformation $z=\sinh^{-1}(y/\lambda)$ verwendet werden. JOHNSON gibt 1959 (52) Momentenmethoden an, um c aus der Schiefe und λ aus der Wölbung zu schätzen. Von COHEN wird 1951 (15) zur Schätzung von c eine Maximum-likelihood-Methode angegeben.

4.7.4 Bereich als Konfidenzintervall

REED und Mitarbeiter schlagen 1971 (78) und 1973 (77) darüberhinausgehend vor, nicht Punktschätzungen in Form einzelner Werte, sondern Bereichsschätzungen in Form von Konfidenzintervallen zu ermitteln, um damit auf eventuelle Unsicherheiten der Schätzung hinzuweisen.

Da nur eine Schätzung des Referenzbereiches errechnet werden kann, verlangten sie 90%ige Sicherheit, daß 95% der Werte innerhalb des Intervalles liegen. Im parametrischen Fall bedeutet dies, daß die Grenzen nicht bei $\pm$ 1,96 S, sondern bei $\pm$ K·S liegen, wobei K nach einer Methode von WALD und WOLFOWITZ (114) errechnet wird. Die analogen Grenzen im parameterfreien Fall erhält man nach einer von WILKS (121) angegebenen Methode.

4.7.5 Schätzfehler durch Heteroskedastizität

In diesem Zusammenhang ist jedoch zu beachten, daß die Punktschätzung und ebenso die Bereichsschätzungen dem Einfluß unterschiedlicher Varianzen unterliegt.

Unterschiedliche Varianzen ergeben sich beispielsweise durch die Analysenmethoden insofern, als bei höheren Werten meist größere methodische Varianzen auftreten. Ebenso ist denkbar, daß die intraindividuellen Schwankungen bei höheren Werten größer sind. Außerdem wird durch die Transformation $\ln(x-c)$ bzw. $\ln(c-x)$ eine Verzerrung der Varianzen verursacht. Die Verzerrung durch die Transformation ist zwar insofern erwünscht, als bei Proportionalität zwischen Streuung und Wertlage ($S=K\cdot\bar{x}$) durch die Transformation $\ln(x)$ konstante Varianz erzeugt wird (4, 35), doch liegt weder Proportionalität vor noch reine Logarithmierung. Im Endeffekt wird man also mit Varianzunterschieden rechnen müssen. Das bedeutet aber, daß die geschätzten Werte bzw. Intervalle weder effizient noch erwartungstreu sind (83, 116). Dieser Fehler ist jedoch gemessen an der Unsicherheit der gesamten Referenzuntersuchung sicher vernachlässigbar klein.

4.7.6 Entscheidungsgrenzen zwischen normalen und pathologischen Verteilungen

Die Verwendung von Referenzbereichsgrenzen als Entscheidungsgrenzen ist in den meisten Fällen zwangsläufig inkorrekt. Diese Inkorrektheit ist nicht zu vermeiden, solange nicht neben den normalen auch die pathologischen Verteilungen ermittelt worden sind (79, 98). Wenn auch die Verteilung der pathologischen Werte bekannt ist, kann nach Abwägen der Risiken von α-Fehler (falsch-positiv) und ß-Fehler (falsch-negativ) die Entscheidungsgrenze festgelegt werden (56, 57, 65), d.h. die Entscheidungsgrenze für jede Diagnose und

jedes hierfür in Frage kommende Kollektiv (29, 61, 110, 119).

Doch unabhängig von der Lage der jeweiligen Entscheidungsgrenzen ist eine Orientierung daran gleichbedeutend mit einer drastischen Reduzierung der Information auf eine Ja-Nein-Aussage für jeden einzelnen Meßwert.

Dagegen wird bei der Angabe von Wahrscheinlichkeiten für die in Frage kommenden Diagnosen (79) die Information schon erheblich besser genützt. Unseres Erachtens jedoch muß eine gute Informationsausbeute noch wesentlich weitergehen und zwar unter Einbeziehung aller aktuellen Meßwerte sowie der klinischen Fragestellung. Im Schlußkapitel sind unsere diesbezüglichen Vorstellungen kurz angedeutet.

4.7.7 Deskriptive Darstellung der Verteilung ohne Grenzangaben

Im Gegensatz zur Verwendung von Referenzbereichsgrenzen als Entscheidungsgrenzen beschränkt sich das theoretische Konzept der Referenzwerte auf die rein deskriptive Darstellung der Verteilungen (19, 20). KOLLER schlägt 1967 (57) vor, die 0.5-, 5-, 20-, 50-, 80-, 95- und 99.5-Prozentgrenzen anzugeben, damit sich jeder eine Vorstellung von der Verteilung machen kann.

Am informativsten jedoch ist die graphische Darstellung der Summenhäufigkeiten mit einer Prozentskala von 0 bis 100 als Ordinate wie in Abb. 14a bis 14h.

Die meisten Autoren beschränken sich dagegen auf die Angabe der 5- und 95%- bzw. der 2.5- und 97.5%-Grenzen und überlassen es dem Leser, ob er darin grobe Maße zur Beschreibung der Verteilung sehen will oder Entscheidungsgrenzen.

4.8 Kollektivbereinigung

4.8.1 Bereinigung anhand von Fremdwerten ?

Die Bereinigung des Probandenkollektivs wird von vielen Autoren (8, 9, 58, 67, 75, 84, 99, 106, 117, 132) so vorgenommen, daß Werte oberhalb einer vorher festgelegten Grenze nicht mehr akzeptiert werden, wobei jedoch diese Grenze ein aus der Literatur entnommener Wert ist. Dieses Verfahren ist statistisch sehr fragwürdig: Bevor genaueres über die Verteilung bekannt ist, wird mit einem Fremdwert, der an einem andersartigen Kollektiv und unter anderen Bedingungen ermittelt wurde, ein Randbereich abgeschnitten.

Wenn man sich schon auf diese Weise vor möglichen Ausreißern schützen will, muß man korrekterweise an einer Vorstudie an einem in der Zusammensetzung gleichwertigen Kollektiv unter denselben Bedingungen die gewünschten Grenzen ermitteln.

4.8.2 Bereinigung aus statistischer Überlegung

Hier wurde ein anderes Vorgehen gewählt: Anhand der Werteverteilungen wurden Grenzen so gewählt, daß entweder deutlich von den übrigen Werten getrennte Einzelwerte oder auslaufende Verteilungsreste an den Rändern außerhalb dieser Grenzen lagen.

Ausgehend von der Überlegung, daß - Unabhängigkeit vorausgesetzt - die Wahrscheinlichkeit für das Zusammentreffen von zwei oder mehr Werten außerhalb dieser Grenzen entsprechend gering ist und deshalb evtl. eine pathologische Veränderung angenommen werden muß, wurden alle Probanden mit solchen Wertkonstellationen ausgeschlossen (Stufe 1).

Die weiteren Bereinigungen erfolgten durch Ausschluß lediglich von Einzelwerten anhand der vorgefundenen Korrelationen (Stufe 2 und 3).

Die durch die Bereinigungen verursachten Verschiebungen der 5- und 95-er Perzentilen waren erwartungsgemäß am ausgeprägtesten in der kleinsten Gruppe, d.h. in der Gruppe der Frauen mit OH und am geringsten in der Gruppe der Männer.

4.8.3 Bereinigung anhand von Laborwerten sinnvoll ?

Ein wesentliches Ergebnis dieser Untersuchung war, daß die bei fortschreitender Bereinigung zu beobachtenden Tendenzen der Bereichsgrenzen uneinheitlich waren und daß insbesondere nicht, wie man hätte erwarten können, durch nachträgliche Bereinigung Bereichsverengerungen erreicht wurden.

Dies legte den Schluß nahe, daß für die Lage der Werteverteilung die Wahl des Kollektivs und die laborunabhängige Selektion anhand klinischer Parameter der alles entscheidende Schritt ist und daß durch nachträgliche Bereinigungen nichts grundsätzliches mehr an den Verteilungen geändert wird.

4.9 Summenhäufigkeiten und Verteilungsfunktionen

Die besten Übereinstimmungen zwischen Summenhäufigkeitsfunktionen und angenäherten Verteilungsfunktionen zeigten sich einerseits bei hohen Fallzahlen (Gruppe der Männer), da dann Unregelmäßigkeiten an der Gesamtzahl gemessen von geringerem Gewicht sind als bei niedrigen Fallzahlen, und andererseits bei ausreichend feinem Werteraster (elektronische Berechnung der Aktivitäten), während das optische Erfassen der Werte auf einer analogen Skala mit dem "gefühlsmässigen Runden" zum Teil Vergröberungen, zum Teil

deutliche Unregelmäßigkeiten erzeugt, wenn die Werte von verschiedenen Personen abgelesen werden. Ein Wechsel im Ableseverhalten führt eventuell zu sprunghaften Veränderungen der Perzentilwerte, ohne daß das Gesamtverhalten der Summenhäufigkeit verändert wird. Die Perzentilangaben sind umso unsicherer, je weiter die Perzentile von der 50%-Linie, dem Median, entfernt sind.

Deshalb ist, sofern sich eine Transformation mit einer guten Anpassung der Werteverteilung an eine Normalverteilung finden läßt, eine Beschreibung der Verteilung mit Hilfe der Normalverteilung und der inversen Transformation jeder Perzentilschätzung vorzuziehen (2, 4, 10, 43, 77).

4.10 Transformationen zur Normalisierung

Die Tabellen 15a bis 15d mit der Gegenüberstellung der Maßzahlen Schiefe S, Wölbung E und Kolmogoroff-Smirnow-Testgröße D für die verschiedenen Transformationen lassen deutlich werden, daß - zumindest für die bei dieser Untersuchung verwendeten Transformationen - kein Patentrezept angegeben werden kann, nach dem für jede Werteverteilung die optimale Normalisierung erreicht wird.

4.10.1 Verhalten der Maßzahlen Schiefe, Wölbung und Kolmogoroff-Smirnow-Testgröße

Das Verhalten der Schiefe S, der Wölbung E und der Kolmogoroff-Smirnow-Testgröße D war nicht immer einheitlich. Es ist zu vermuten, daß Unregelmäßigkeiten in der Verteilungsform wie Schultern oder Sättel dazu führen, daß die Größen S, E und D teilweise für unterschiedliche Transformationen ein Minimum annehmen. So ist z.B. bei der LAP in der Gruppe

der Frauen mit OH S betragsmäßig am kleinsten bei $\ln(x-c_c)$, E betragsmäßig am kleinsten bei y=x und D am kleinsten bei ln(x).

4.10.2 Vergleich der Verfahren von COHEN und JOHNSON für ln(x-c)

Das von COHEN (15) vorgeschlagene Maximum-Likelihood-Verfahren zur Schätzung von c für eine normalisierende Transformation ln(x-c) führte in der Regel zu kleinerer Schiefe S und kleinerer Testgröße D als das von JOHNSON (52) vorgeschlagene Verfahren, bei dem c aus der Verteilungsschiefe geschätzt wird. Es gab aber auch Ausnahmen:
Für die GOT in der Gruppe der Frauen ohne OH brachte das Verfahren von JOHNSON zwar nicht die kleinste Schiefe, aber die bessere Anpassung D und die bessere Übereinstimmung des 5%- und 95%-Wertes mit den entsprechenden Perzentilen. Dasselbe gilt für die GLDH bei den Frauen ohne OH und für die LAP bei den Frauen mit OH. Die für diese Ausnahmen ursächlichen Verteilungseigenheiten sind jedoch nicht erkennbar.

4.10.3 Reduzierung positiver Wölbung

Die Reduzierung positiver Wölbung nach dem von JOHNSON (52) vorgeschlagenen Verfahren erbrachte in etwa zwei Drittel der Fälle eine wenn auch nur geringfügige Verringerung der Testgröße D. Die Lage der 5%- und 95%-Werte verschob sich nur in etwa 50% der Fälle um mehr als 1% bis maximal 2% der Ausgangslage. Diese Verschiebungen waren jedoch nur selten deutlich in Richtung Perzentilwert.

Insgesamt ergab diese Transformation keine wesentliche Besserung, was sich mit den Ergebnissen von HARRIS (43) deckt.

4.11 Beziehung zu Lebensalter und Relativgewicht

Die Bestimmung der Altersabhängigkeiten der Enzyme ergab signifikante Beziehungen für die Gruppe der Männer bei SGPT, γ-GT und LAP und für die Gruppe der Frauen ohne OH bei γ-GT, AP und CHE.

Dies ist ein etwas verzerrtes Bild, das im vorliegenden Fall durch die in den Daten gefundenen straffen Beziehungen zwischen Lebensalter und Relativgewicht hervorgerufen wurde (Männer $r=0.43$, Frauen ohne OH $r=0.37$, Frauen mit OH $r=0.27$). Die nach Elimination der Störgröße Relativgewicht ermittelte partielle Korrelation der Enzyme zum Lebensalter war in der Gruppe der Männer nur noch bei LAP ($p < 0.01$) und γ-GT ($p < 0.05$) und in der Gruppe der Frauen ohne OH bei γ-GT ($p < 0.01$) und AP ($p < 0.05$) signifikant.

Eine weitere Größe, die die Enzymaktivität beeinflußt, ist die mit Lebensalter und Relativgewicht negativ korrelierende körperliche Aktivität. Bei Elimination des Einflusses der körperlichen Aktivität mit Hilfe der partiellen Korrelationsanalyse könnten sich möglicherweise wieder deutlichere Beziehungen der Enzymaktivitäten zum Lebensalter zeigen lassen.

Die Beziehung der Enzymaktivitäten zum Lebensalter ist also teilweise indirekt, d.h. durch andere Faktoren verursacht. Da aber die Beziehungen von Relativgewicht und körperlicher Aktivität zum Lebensalter je nach Wahl des Referenzkollektivs unterschiedlich sind, ist auch die Korrelation der Enzymaktivität zum Lebensalter je nach Wahl des Kollektivs unterschiedlich.

Bei den vorliegenden Daten war die Korrelation der Enzymaktivitäten zum Relativgewicht deutlich straffer als zum Lebensalter, am ausgeprägtesten in der Gruppe der Männer

bei GPT, γ-GT und CHE und in der Gruppe der Frauen mit OH bei AP und CHE. Lediglich bei LAP in der Gruppe der Männer war die Beziehung zum Lebensalter straffer als zum Relativgewicht.

4.12 Fragwürdigkeit von Entscheidungsgrenzen

4.12.1 Unsicherheiten der Lage von Entscheidungsgrenzen

Die Unsicherheiten bei der Bestimmung von Referenzbereichsgrenzen beginnen mit der Wahl und Rekrutierung des Referenzkollektivs, sie setzen sich fort mit den probandenbezogenen Einflüssen, mit der Abnahmetechnik, den Abnahmebedingungen und inwieweit eine einwandfreie Standardisierung durchführbar war, sie nehmen zu mit der Probenbehandlung und mit der laboranalytischen Fehlerbreite und werden endlich durch die Auswertetechnik ganz wesentlich beeinflußt.

Die Auswertung beinhaltet die Bereinigung des Kollektivs, die Entscheidung, ob Perzentilwerte oder parametrische Werte nach normalisierender Transformation verwendet werden, wobei die Wahl der Transformation von Bedeutung ist, und schließlich die Berücksichtigung von Alters- oder sonstigen Abhängigkeiten. Wenn keine altersabhängigen Grenzen genommen werden, obwohl eventuell eine gewisse Altersabhängigkeit vorhanden ist, rückt wieder die Wahl des Referenzkollektivs mit seiner speziellen Altersstruktur in den Vordergrund.

Die unterschiedlichen Ergebnisse von "Normalbereichs"- beziehungsweise Referenzbereichsuntersuchungen der verschiedenen Autoren (Tab. 17) gibt unseres Erachtens auch einen Hinweis auf die mögliche Fehlerbreite der eigenen Ergebnisse.

Derartig ermittelte Grenzen als Entscheidungsgrenzen zu verwenden, ist eine äußerst fragwürdige Vereinfachung (28, 72, 125).

4.12.2 Entscheidungsgrenzen bei mehreren Variablen

Die Fragwürdigkeit fester Grenzen als Entscheidungsgrenzen wird vollends offensichtlich, wenn zwei oder mehr Variable zusammen betrachtet werden (34a). Wenn der 90%-Bereich zugrunde gelegt wird, beträgt bei zwei Variablen die Wahrscheinlichkeit 19%, daß mindestens ein Wert außerhalb dieser Grenzen liegt (Tab. 18), d.h. bei zwei von zehn Referenzpersonen finden sich "pathologische" Werte. Bei sieben Variablen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auf 52%, mit anderen Worten zeigt mehr als die Hälfte aller Referenzpersonen bei sieben Variablen mindestens einen außerhalb der Grenzen liegenden Wert.

4.12.3 Ellipsoid als mehrdimensionaler Referenzbereich

Doch auch wenn die Bereiche entsprechend der Anzahl der gemeinsam betrachteten Variablen so erweitert werden, daß die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Werten außerhalb der Bereiche auf dem gewünschten Niveau bleibt, sind die Grenzen als Entscheidungsgrenzen ungeeignet. Der Grund für die mangelnde Eignung liegt in der Tatsache, daß die Annahme fester Grenzwerte bei zwei Variablen gleichbedeutend ist mit der Annahme eines Rechtecks und bei drei oder mehr Variablen mit der Annahme eines drei-bzw. mehrdimensionalen Quaders. Der 90%-Bereich einer mehrdimensionalen Normalverteilung ist jedoch kein Rechteck oder Quader, sondern eine Ellipse bzw. ein Ellipsoid (124). Bei schiefverteilten Variablen hat der 90%-Bereich keulenförmige Gestalt (Abb. 23). Das bedeutet, daß einerseits Teile des 90%-Bereiches außerhalb des Rechtecks bzw. Quaders und andererseits Teile des Rechtecks bzw. Quaders außerhalb des 90%-Bereiches liegen.

Die Folgerung daraus lautet: Selbst wenn die Grenze eines mehrdimensionalen 90%- oder 95%-Bereiches eine Entscheidungsgrenze wäre, blieben die in Abschnitt 4.1.3 aufgestellten vier Fehlschlußweisen für die einzelnen Variablen weiterhin fehlerhaft.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem in Herbst 1972 in der Klinischen Chemie von konventionellen auf optimierte Enzymmethoden umgestellt und bei einem "Normalkollektiv" eine umfangreiche Erhebung von Labordaten durchgeführt worden war, sollten "Normalbereichsgrenzen" ermittelt werden.

Andererseits waren jedoch seit 1971 zunehmend kritische Stimmen laut geworden, die die Brauchbarkeit von "Normalbereichsgrenzen" in Zweifel zogen mit den folgenden Argumenten:

1.) Eine allgemein gültige Definition von "normal" ist nicht möglich, da die Rekrutierungsmethode und die Umgebungs- und Abnahmebedingungen bei der Probennahme die Lage der Werte zum Teil stark beeinflussen. Um bereits mit der Bezeichnung auf die jeweils einmaligen Bedingungen hinzuweisen, wurde der Begriff Normalbereich zugunsten des Begriffs Referenzbereich verlassen.
2.) Das Kollektiv, auf das man sich bezieht, das Referenzkollektiv also, ist als Vergleichsmaßstab für Patientenkollektive ungeeignet. Als Entscheidungshilfe kann es nur bei Screeningtests, z.B. in der Präventivmedizin verwendet werden, d.h. nur bei solchen Kollektiven, die dem Referenzkollektiv ähnlich sind.

Ziel des experimentellen Teiles dieser Arbeit war es nun, anhand der Enzymwerte zu untersuchen, welchen Einfluß verschiedene rechnerische Manipulationen zur "Bereinigung" von Referenzkollektiven haben, inwiefern Unterschiede zwischen verschiedenen parametrischen und der nichtparametrischen Auswertung bestehen und welche Abhängigkeiten zu Lebensalter und relativem Körpergewicht zu finden sind. Ziel des Literaturteiles war es darüberhinaus, die mit dem Begriff "Normalbe-

reich" bzw. Referenzbereich verbundenen Ungenauigkeiten zu diskutieren.

Das für die Untersuchung zur Verfügung stehende Kollektiv bestand aus 319 Männern und 233 Frauen, die sich zwischen Herbst 1972 und Frühjahr 1973 in einem Münchner Großbetrieb oder im Klinikum Großhadern einer Einstellungsuntersuchung unterzogen hatten. Erfaßt wurden Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Medikamenteneinnahme, bzw. bei Frauen die Einnahme von Ovulationshemmern (OH) und 31 Laborparameter, darunter die Aktivitäten von acht Enzymen (GOT, GPT, LDH, AP, γ-GT, GLDH, CHE und LAP). 77 Frauen nahmen OH, 129 Frauen nahmen keine und die restlichen 27 Frauen hatten keine Angabe hierzu gemacht.

Für die Auswertung wurde das Referenzkollektiv in drei Gruppen aufgeteilt, nämlich in die Gruppe der Männer, die Gruppe der Frauen ohne OH und die Gruppe der Frauen mit OH.

Zwischen der Gruppe der Männer und der alle Frauen umfassenden Gruppe fanden sich signifikante Unterschiede bei Natrium, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, GOT, GPT, AP, GLDH, CHE, Gesamteiweiß, Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit. Die Gruppe der Frauen mit und die der Frauen ohne OH zeigten bereits in der Zusammensetzung bezüglich Lebensalter und Relativgewicht signifikante Unterschiede. Ferner zeigten sich zwischen diesen beiden Frauengruppen signifikante Unterschiede bei Chlorid, Harnstoff, LDH, AP, γ-GT, CHE, LAP, Bilirubin, Eisen, Gesamteiweiß, Leukozyten und Erythrozyten. Aufgrund dieser Unterschiede wurde die Aufteilung der Frauengruppe in die Gruppe mit und die ohne OH beibehalten.

Die Ausgangsdaten wurden getrennt für die einzelnen Gruppen anhand der Lage der Extremwerte und der in den Daten ge-

fundenen Korrelationen in mehreren Stufen "bereinigt". Das Verhalten der ermittelten Bereichsgrenzen bei zunehmender Bereinigung war nicht einheitlich, sondern hatte eher zufälligen Charakter. Eine Elimination "pathologischer" Werte, wie man eventuell hätte erwarten können, fand offensichtlich nicht statt.
Dies legt den Schluß nahe, daß die Bereinigung eines Referenzkollektives für die Klinische Chemie ausschließlich anhand klinischer, laborunabhängiger Parameter erfolgen sollte - eine Forderung, die auch schon aus statistischen Erwägungen zu erheben ist.

Die Summenhäufigkeiten und die daran angenäherten Verteilungsfunktionen zeigten bessere Übereinstimmung bei größerer Fallzahl, hier also bei der Gruppe der Männer, sowie bei feinem Werteraster, d.h. bei elektronischer Wertübernahme. Umgekehrt führte die graphische Ermittlung der Aktivitäten aufgrund von Unregelmäßigkeiten durch Bevorzugung glatter oder geradzahliger Werte zu größeren Diskrepanzen zwischen parameterfrei und parametrisch ermittelten Grenzwerten.

Das Verfahren von COHEN zur Schätzung von c für eine normalisierende Transformation ln(x-c) führte in der Regel zu minimaler Schiefe. Minimale Schiefe war jedoch - vermutlich aufgrund von eventuellen Schultern in der Verteilungsform - nicht immer gleichbedeutend mit kleinster Kolmogoroff-Smirnow-Testgröße, sodaß die Entscheidung, welche Transformation die günstigste ist, häufig schwierig war. Eine darüberhinausgehende Reduzierung positiver Wölbung ergab keine wesentliche Besserung.

Die Abhängigkeit von Lebensalter und Relativgewicht wirkt sich je nach Wahl des Referenzkollektivs und der damit festgelegten Alters- und Gewichtsstruktur unterschiedlich aus. Signifikante partielle Korrelationen mit dem Lebens-

alter zeigten sich in der Gruppe der Männer bei LAP und γ-GT und in der Gruppe der Frauen ohne OH bei γ-GT und AP. Signifikant partiell mit dem Relativgewicht korrelierten in der Gruppe der Männer GOT, GPT, γ-GT und CHE und in der Gruppe der Frauen mit OH die AP.

Sich bei allen diesen Unsicherheiten auf feste Grenzwerte als Entscheidungsgrenzen - noch dazu für ein gemessen am Referenzkollektiv völlig anders strukturiertes Patientenkollektiv - festlegen zu wollen ist absurd. Die Absurdität wird vollends offensichtlich, wenn mehrere Variable nebeneinander betrachtet werden, da mit der Anzahl der Variablen die Wahrscheinlichkeit für "pathologische" Werte zunimmt, bzw. bei Berücksichtigung der mehrdimensionalen Ellipsoid- oder "Keulen"-Form feste Grenzen für die einzelnen Variablen nicht mehr existieren.

5.1 Ausblick

In der Klinischen Chemie werden deshalb die Referenzbereichsgrenzen als Entscheidungskriterien schon seit einiger Zeit zugunsten von Wahrscheinlichskeitsangaben (59), insbesondere in Form von predictive values (29) verlassen. Nachteilig an den predictive values ist die Tatsache, daß die Wahrscheinlichkeitsangaben für jede einzelne Variable gemacht werden und nicht synoptisch für mehrere Variable.

Ein wichtiger Schritt in der Weiterentwicklung der Interpretation klinisch-chemischer Meßwerte ist die diagnosenorientierte Diskriminanzanalyse, die die Zuordnung einer aus mehreren verschiedenen Meßwerten bestehenden Befundkonstellation zu einer Diagnose ermöglichen. Nachteilig an diesem Konzept ist unseres Erachtens, daß sich die Diskriminanzanalyse an den klinischen Diagnosen orientiert, obwohl die Laborwerte eventuell gar keine Unterscheidungsmöglichkeit bieten.

Unser Ansatz ist, für ein definiertes Patientenkollektiv und eine definierte Fragestellung mit Hilfe der Clusteranalyse nach häufigen Laborbefundkonstellationen als labordiagnostische Entitäten zu suchen und die Diskriminanzanalyse an diesen Entitäten zu orientieren, d.h. eine clusterorientierte Diskriminanzanalyse durchzuführen (112).

6. TABELLEN

Tab. 1: Spektrum der Referenzbereichsuntersuchungen

Tab. 2: Enzymatische Methoden bei der Referenzbereichsermittlung

Tab. 3: Richtigkeits- und Präzisionskontrollwerte

Tab. 4 - 8: Vergleich der Referenzgruppen

Tab. 4: Alter und Relativgewicht

Tab. 5: Kalium, Natrium, Chlorid, Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin

Tab. 6: Enzyme: GOT, GPT, LDH, AP, γ-GT, GlDH, CHE und LAP

Tab. 7: Bilirubin, Eisen, Gesamteiweiß, Albumin, α_1-Globulin, α_2-Globulin, β-Globulin und γ-Globulin

Tab. 8: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, HbE, MCHC und Thrombozyten

Tab. 9: Partielle Korrelationen zu Lebensalter und Relativgewicht

Tab.10: Korrelationsmatrix der Laborgrößen untereinander

Tab.11: Ausschlußgrenzen für die "Bereinigung" des Referenzkollektivs

Tab.12: Häufigkeiten der Ausgangswerte und der zur "Bereinigung" der Kollektive ausgeschlossenen Werte

Tab.13a - 13d: Deskriptive Darstellung der Referenzwertverteilungen

Tab.14a - 14d: 5%- und 95%-Werte bei unterschiedlicher "Bereinigung"

Tab.15a - 15d: 5%- und 95%-Werte bei unterschiedlicher Berechnung

Tab.16: Vergleich der methodischen Präzision mit den "Allowable Limits of Error" von TONKS

Tab.17: Wahrscheinlichkeiten bei festen 90%-Grenzen und mehreren Variablen

Tab.18: Gegenüberstellung der 5%- und 95%-Werte verschiedener Autoren und der eigenen Werte

Tabelle 1: Spektrum der Referenzbereichsuntersuchungen

Untersuchte Serum- bzw. Blut-bestandteile	Dimension	Analysengerät
Kalium	mVal/l	Technicon-Autoanalyzer SMA6/60
Natrium	mVal/l	
Chlorid	mVal/l	
Harnstoff	mg/dl	
Harnsäure	mg/dl	
Kreatinin	mg/dl	
SGOT	U/l	Eppendorf-Enzymautomat 5010
SGPT	U/l	
LDH	U/l	
AP	U/l	
γ-GT	U/l	
GlDH	U/l	Eppendorf-Photometer mit Küvettenwechselautomatik
CHE	U/l	
LAP	U/l	
Bilirubin	mg/dl	Photometer
Serum-Eisen	µg/dl	
Gesamteiweiß	g/dl	
Serum-El'phorese	%	Zeiss-Elektropherometer KFE4
Leukozyten	x1000/ccm	Coulter-Counter S
Erythrozyten	x1Mill./ccm	
Hämoglobin	g/dl	
Hämatokrit	%	
MCV	cum	
HbE	pg	
MCHC	%	
Thrombozyten	x1000/ccm	Zählkammer

Tabelle 2: Enzymatische Methoden bei der Referenzbereichsermittlung

SGOT	(L-Aspartat:2-Oxoglutarat-Aminotransferase EC 2.6.1.1) 25°C 15min 650µl Endvol. 334nm 80mM Phosphatpuffer pH 7.4 / 200mM L-Aspartat / 12mM 2-Oxoglutarat / 0.18mM NADH / =0.6U/ml MDH / =1.2U/ml LDH (Merck 3369)
SGPT	(L-Alanin:2-Oxoglutarat-Aminotransferase EC 2.6.1.2) 25°C 15min 650µl Endvol. 334nm 80mM Phosphatpuffer pH 7.4 / 200mM L-Alanin / 18mM 2-Oxoglutarat / 0.18mM NADH / =1.2U/ml LDH (Merck 3370)
LDH	(L-Lactat:NAD-Oxidoreductase EC 1.1.1.27) 25°C 15min 560µl Endvol. 334nm 50mM Phosphatpuffer pH 7.5 / 0.6mM Natriumpyruvat / 0.18mM NADH (Merck 3367)
AP	(Orthophosphor-Monoester-Phosphohydrolase EC 3.1.3.1) 25°C 15min 560µl Endvol. 405nm 1.0M Diäthanolamin-HCl-Puffer pH 9.8 / 10mM p-Nitrophenylphosphat / 0.5mM $MgCl_2$ (Merck 3314)
γ-GT	(Aminosäure-γ-Glutamyl-Transferase EC 2.3.2.2) 25°C 15min 600µl Endvol. 405nm 100mM Trispuffer pH 8.25 / 100mM Glycylglycin / 4mM L-γ-Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid (Boehr. 15701)
GlDH	(L-Glutamat:NAD-Oxidoreductase/desaminierend EC 1.4.1.2) 25°C 5min 500µl Endvol. 334nm 50mM Triäthanolamin-Puffer pH 8.0 / 7mM 2-Oxoglutarat / 100mM Ammoniumacetat / 2.5mM EDTA / 0.2mM NADH / 1mM ADP (Merck 3373)
CHE	(Pseudocholinesterase EC 3.1.1.8, Butyrylcholinesterase) 25°C 5min 1060µl Endvol. 436nm 18mM Phosphatpuffer pH 7.7 / 0.225mM 5,5-Dithiobis--2-nitrobenzoesäure / 5.7mM S-Butyrylthiocholinjodid (Merck 3337)
LAP	(Leucin-Aminopeptidase EC 3.4.1.1) 25°C 10min 500µl Endvol. 405nm 50mM Trispuffer pH 7.5 / 4mM L-Leucin-4-nitranilid / 250mM NaCl (Merck 8359)

Tabelle 3: Richtigkeits- und Präzisionskontrollwerte (Dimensionen wie in Tabelle 1)

	Richtigkeit			Präzision in der Serie			Präzision von Tag zu Tag	
	Soll	s^*	v_k^*	$\bar{x}$	s	v_k	s	v_k
Kalium	5.30	0.14	2.6	4.52	0.07	1.5	0.09	2.0
Natrium	130.	1.92	1.5	138.	2.94	2.1	3.55	1.3
Chlorid	113.	2.01	1.8	106.	1.15	1.1	1.40	1.3
Harnstoff	33.5	1.42	4.2	38.2	0.91	2.4	1.26	3.3
Harnsäure	9.40	.035	0.4	9.57	0.18	1.9	0.23	2.4
Kreatinin	4.10	0.24	5.6	1.62	.067	4.1	.074	4.9
SGOT	31.5	2.02	6.4	28.6	1.12	3.9	1.36	4.8
SGPT	50.0	2.55	5.1	37.2	1.76	4.7	2.08	5.6
LDH	460.	52.9	11.5	355.	18.7	5.3	31.4	8.8
AP	138.	17.0	12.3	118.	5.00	4.2	6.50	5.5
γ-GT	45.0	5.81	12.9	6.54	0.78	11.9	0.96	14.8
GlDH	5.90	.301	5.1	12.0	0.62	5.2	1.01	8.4
CHE				2800			175	6.3
LAP	5.00	0.73	14.6	3.20	0.52	16.3	0.56	17.4
Bilirubin	3.56	0.39	11.0	1.60	0.08	5.0	0.12	7.6
Eisen	71.5	2.50	3.5	139.	10.8	7.8	13.9	10.0
Gesamteiweiß	6.00	.1o2	1.7	7.15	0.15	2.1	0.19	2.7
Leukozyten	1.70	0.11	6.5					
Erythrozyten	2.67	0.07	2.6					
Hämoglobin	8.42	0.12	1.4					
Hämatokrit	24.3	3.79	15.6					
MCV								
HbE								
MCHC								
Thrombozyten								

Variable	Gruppen	n1	m1	n2	m2	U	
Alter	w. <> m.	233	32.034	319	32.276	36897.5	n.s.
	w- <> m.	125	33.248	319	32.276	18828.5	n.s.
	w+ <> m.	77	27.961	319	32.276	10341.0	p < 0.05
	w+ <> w-	77	27.961	125	33.248	3756.0	p < 0.01
Relativgewicht	w. <> m.	228	1.083	312	1.074	35298.0	n.s.
	w- <> m.	123	1.107	312	1.074	17431.0	n.s.
	w+ <> m.	77	1.053	312	1.074	10480.5	n.s.
	w+ <> w-	77	1.053	123	1.107	3773.5	p < 0.05

Tabelle 4: Vergleich der Referenzgruppen

Referenzgruppen
- w. <> m. = Frauen insgesamt und Maenner
- w- <> m. = Frauen ohne OH und Maenner
- w+ <> m. = Frauen mit OH und Maenner
- w+ <> w- = Frauen mit OH und Frauen ohne OH (OH = Ovulationshemmer)

n1, m1 = Anzahl bzw. Mittelwert in erster Gruppe

n2, m2 = Anzahl bzw. Mittelwert in zweiter Gruppe

U = Testgroesse des Mann-Whitney-U-Testes zum Gruppenvergleich

p = Signifikanzangabe (n.s.= nicht signifikant)

Variable	Gruppen	n1	m1	n2	m2	U	p
Kalium	w. <> m.	146	4.129	220	4.197	14477.5	n.s.
	w- <> m.	85	4.112	220	4.197	8076.5	n.s.
	w+ <> m.	41	4.128	220	4.197	4090.0	n.s.
	w+ <> w-	41	4.128	85	4.112	1649.5	n.s.
Natrium	w. <> m.	146	140.596	220	142.386	10965.5	p < 0.001
	w- <> m.	85	140.529	220	142.386	6178.0	p < 0.001
	w+ <> m.	41	140.707	220	142.386	3198.0	p < 0.01
	w+ <> w-	41	140.707	85	140.529	1647.0	n.s.
Chlorid	w. <> m.	146	103.644	220	103.220	14493.5	n.s.
	w- <> m.	85	103.243	220	103.220	9276.0	n.s.
	w+ <> m.	41	104.490	220	103.220	3170.5	p < 0.01
	w+ <> w-	41	104.490	85	103.243	1286.0	p < 0.05
Harnstoff	w. <> m.	144	12.910	219	15.045	10562.5	p < 0.001
	w- <> m.	83	13.282	219	15.045	6671.0	p < 0.001
	w+ <> m.	41	11.534	219	15.045	1962.0	p < 0.001
	w+ <> w-	41	11.534	83	13.282	1247.0	p < 0.05
Harnsaeure	w. <> m.	146	4.760	219	6.682	3092.0	p < 0.001
	w- <> m.	85	4.658	219	6.682	1597.0	p < 0.001
	w+ <> m.	41	4.915	219	6.682	982.0	p < 0.001
	w+ <> w-	41	4.915	85	4.658	1420.0	n.s.
Kreatinin	w. <> m.	146	0.854	220	1.064	5220.0	p < 0.001
	w- <> m.	85	0.842	220	1.064	2640.5	p < 0.001
	w+ <> m.	41	0.888	220	1.064	1914.0	p < 0.001
	w+ <> w-	41	0.888	85	0.842	1438.5	n.s.

Tabelle 5: Vergleich der Referenzgruppen (Legende siehe Tab. 4)

Variable	Gruppen	n1	m1	n2	m2	U	p
GOT	w. <> m.	229	10.260	309	12.175	21906.0	p < 0.001
	w- <> m.	124	10.209	309	12.175	11826.0	p < 0.001
	w+ <> m.	74	10.258	309	12.175	6798.5	p < 0.001
	w+ <> w-	74	10.258	124	10.209	4525.5	n.s.
GPT	w. <> m.	228	10.414	312	13.865	23638.5	p < 0.001
	w- <> m.	123	10.138	312	13.865	12431.0	p < 0.001
	w+ <> m.	74	10.582	312	13.865	7746.5	p < 0.001
	w+ <> w-	74	10.582	123	10.138	4396.0	n.s.
LDH	w. <> m.	227	167.055	305	169.294	31313.0	n.s.
	w- <> m.	123	171.663	305	169.294	18450.5	n.s.
	w+ <> m.	73	160.068	305	169.294	8526.5	p < 0.01
	w+ <> w-	73	160.068	123	171.663	3483.5	p < 0.01
AP	w. <> m.	185	86.428	231	112.976	10407.0	p < 0.001
	w- <> m.	100	89.681	231	112.976	6275.0	p < 0.001
	w+ <> m.	57	77.926	231	112.976	2233.5	p < 0.001
	w+ <> w-	57	77.926	100	89.681	2085.5	p < 0.01
gamma-GT	w. <> m.	233	13.316	316	16.731	29909.0	p < 0.001
	w- <> m.	125	11.906	316	16.731	14239.5	p < 0.001
	w+ <> m.	77	15.897	316	16.731	11930.5	n.s.
	w+ <> w-	77	15.897	125	11.906	3487.0	p < 0.001
GlDH	w. <> m.	232	2.181	317	2.480	30223.5	p < 0.001
	w- <> m.	124	2.042	317	2.480	15238.5	p < 0.001
	w+ <> m.	77	2.325	317	2.480	10438.5	p < 0.05
	w+ <> w-	77	2.325	124	2.042	4434.0	n.s.
CHE	w. <> m.	232	5167.37	318	6068.84	21013.0	p < 0.001
	w- <> m.	125	5326.48	318	6068.84	12817.5	p < 0.001
	w+ <> m.	77	4838.18	318	6068.84	5136.0	p < 0.001
	w+ <> w-	77	4838.18	125	5326.48	3503.0	p < 0.01
LAP	w. <> m.	233	21.417	319	22.548	31223.5	p < 0.01
	w- <> m.	125	20.278	319	22.548	14513.5	p < 0.001
	w+ <> m.	77	23.978	319	22.548	11090.0	n.s.
	w+ <> w-	77	23.978	125	20.278	3163.0	p < 0.001

Variable	Gruppen	n1	m1	n2	m2	U	p
Bilirubin	w. <> m.	230	0.560	316	0.598	31031.5	p < 0.01
	w- <> m.	125	0.601	316	0.598	18047.5	n.s.
	w+ <> m.	75	0.512	316	0.598	9298.0	p < 0.01
	w+ <> w-	75	0.512	125	0.601	4075.0	n.s.
Eisen	w. <> m.	187	114.658	295	113.458	27227.0	n.s.
	w- <> m.	102	102.539	295	113.458	13007.0	p < 0.05
	w+ <> m.	59	140.254	295	113.458	5521.5	p < 0.001
	w+ <> w-	59	140.254	102	102.539	1552.5	p < 0.001
Ges.-Eiweiss	w. <> m.	207	7.068	291	7.266	22526.5	p < 0.001
	w- <> m.	109	7.147	291	7.266	13386.5	p < 0.05
	w+ <> m.	69	6.974	291	7.266	6156.0	p < 0.001
	w+ <> w-	69	6.974	109	7.147	2876.0	p < 0.01
Albumin	w. <> m.	228	63.744	314	65.389	27894.0	p < 0.001
	w- <> m.	122	64.014	314	65.389	15557.5	p < 0.01
	w+ <> m.	76	62.837	314	65.389	7883.5	p < 0.001
	w+ <> w-	76	62.837	122	64.014	3948.0	n.s.
alpha1-Globulin	w. <> m.	212	2.777	300	2.432	20281.5	p < 0.001
	w- <> m.	111	2.653	300	2.432	12214.0	p < 0.001
	w+ <> m.	72	3.096	300	2.432	4216.0	p < 0.001
	w+ <> w-	72	3.096	111	2.653	2318.5	p < 0.001
alpha2-Globulin	w. <> m.	228	8.035	311	7.711	29280.0	p < 0.001
	w- <> m.	122	7.888	311	7.711	16727.5	n.s.
	w+ <> m.	76	8.449	311	7.711	7857.5	p < 0.001
	w+ <> w-	76	8.449	122	7.888	3691.0	p < 0.01
beta-Globulin	w. <> m.	228	9.776	314	9.769	34537.5	n.s.
	w- <> m.	122	9.546	314	9.769	16148.0	p < 0.05
	w+ <> m.	76	10.249	314	9.769	9637.5	p < 0.01
	w+ <> w-	76	10.249	122	9.546	3105.5	p < 0.001
gamma-Globulin	w. <> m.	228	15.430	314	14.413	29404.5	p < 0.001
	w- <> m.	122	15.676	314	14.413	14803.5	p < 0.001
	w+ <> m.	76	15.106	314	14.413	10706.5	n.s.
	w+ <> w-	76	15.106	122	15.676	4144.5	n.s.

Tabelle 7: Vergleich der Referenzgruppen (Legende siehe Tab. 4)

Variable	Gruppen	n1	m1	n2	m2	U	p
Leukozyten	w. <> m.	228	6.482	316	6.442	35797.5	n.s.
	w- <> m.	123	6.395	316	6.442	18671.0	n.s.
	w+ <> m.	75	6.889	316	6.442	9706.0	p < 0.05
	w+ <> w-	75	6.889	123	6.395	3590.0	p < 0.01
Erythrozyten	w. <> m.	229	4.585	316	5.128	9831.0	p < 0.001
	w- <> m.	123	4.639	316	5.128	5583.5	p < 0.001
	w+ <> m.	76	4.508	316	5.128	2719.0	p < 0.001
	w+ <> w-	76	4.508	123	4.639	3586.5	p < 0.01
Haemoglobin	w. <> m.	229	13.885	316	15.556	8734.0	p < 0.001
	w- <> m.	123	13.919	316	15.556	4606.5	p < 0.001
	w+ <> m.	76	13.932	316	15.556	2949.0	p < 0.001
	w+ <> w-	76	13.932	123	13.919	4580.0	n.s.
Haematokrit	w. <> m.	229	41.515	316	45.985	8684.5	p < 0.001
	w- <> m.	123	41.849	316	45.985	4842.5	p < 0.001
	w+ <> m.	76	41.234	316	45.985	2643.5	p < 0.001
	w+ <> w-	76	41.234	123	41.849	4191.5	n.s.
Mittl. Zellvol.	w. <> m.	226	89.566	315	89.073	32925.0	n.s.
	w- <> m.	122	89.131	315	89.073	19163.0	n.s.
	w+ <> m.	74	90.446	315	89.073	9533.5	p < 0.05
	w+ <> w-	74	90.446	122	89.131	3655.5	p < 0.05
Hb pro Erythroz.	w. <> m.	229	30.816	316	30.830	35895.0	n.s.
	w- <> m.	123	30.568	316	30.830	17692.0	n.s.
	w+ <> m.	76	31.317	316	30.830	10026.0	p < 0.05
	w+ <> w-	76	31.317	123	30.568	3540.0	p < 0.01
MCHC	w. <> m.	227	34.236	316	34.426	28893.0	p < 0.001
	w- <> m.	122	34.177	316	34.426	14609.0	p < 0.001
	w+ <> m.	75	34.408	316	34.426	10979.0	n.s.
	w+ <> w-	75	34.408	122	34.177	3793.5	p < 0.05
Thrombozyten	w. <> m.	90	181.822	156	170.564	5881.5	p < 0.05
	w- <> m.	44	177.795	156	170.564	2973.0	n.s.
	w+ <> m.	32	188.750	156	170.564	1982.5	n.s.
	w+ <> w-	32	188.750	44	177.795	641.5	n.s.

Tabelle 9: Partielle Korrelationen zu Lebensalter und Relativgewicht.

Signifikante partielle Korrelation: * = $p<0.05$
** = $p<0.01$

Signifikante einfache Korrelation: Angaben in Klammern

	Männer		Frauen ohne OH		Frauen mit OH	
	Alter	Rel-Gew.	Alter	Rel-Gew.	Alter	Rel-Gew.
Kalium	.08	.07	.33 **	.09	.03	.22
Natrium	.13	.04	.28 (**)	.06	.42 (**)	.13
Chlorid	.04	.01	.08	.20 (*)	.39 *	.10
Harnstoff	.23 **	.03	.31 **	.01	.07	.18
Harnsäure	.11	.24 **	.05	.13	.20	.25
Kreatinin	.21 **	.04 (*)	.21	.03	.12	.05
GOT	.03	.17 **	.13	.04	.08	.01
GPT	.03 (**)	.31 **	.01	.04	.13	.01
LDH	.01	.05	.08	.14	.09	.16
AP	.06	.01	.26 (**)	.05	.12	.33 (**)
γ-GT	.14 (**)	.25 **	.48 **	.12	.16	.03
GLDH	.04	.08	.01	.02	.03	.04
CHE	.08	.24 **	.16	.10	.10	.22 (*)
LAP	.35 **	.05 (*)	.01	.01	.09	.01
Bilirubin	.08 (*)	.07 (*)	.01	.02	.08	.14
Serumeisen	.22 **	.05 (**)	.06	.02	.08	.13
Ges.-Eiweiß	.05	.09 (*)	.20	.06	.03	.09
Albumin	.11 (**)	.12 (**)	.08	.20 *	.06	.01
α_1-Globulin	.08	.01	.10	.01	.02	.00
α_2-Globulin	.01	.08	.16 (*)	.05	.08	.12
β-Globulin	.08 (*)	.13 (**)	.07	.17 (*)	.05	.18
γ-Globulin	.01	.14 (**)	.06	.17	.08	.10
Leukozyten	.02	.04	.09	.26 (**)	.05	.13
Erythroz.	.15 **	.01	.06	.09	.03	.24 *
Hämoglobin	.05	.21 **	.22	.01	.01	.22
Hämatokrit	.07	.20 **	.19 *	.02	.03	.29 (**)
MCV	.25 **	.04 (*)	.06	.11	.28 *	.04
HbE	.17 **	.09 (**)	.07	.09	.14	.03
MCHC	.06	.18 **	.01	.05	.20	.02
Thrombozyt.	.07	.01	.01	.09	.03	.05

Tab.10: Korrelationsmatrix

Angabe der Korrelationen, die bei mindestens zwei der drei Gruppen (Männer, Frauen ohne OH und Frauen mit OH) signifikant waren.

* : $p < 0.05$
** : $p < 0.01$

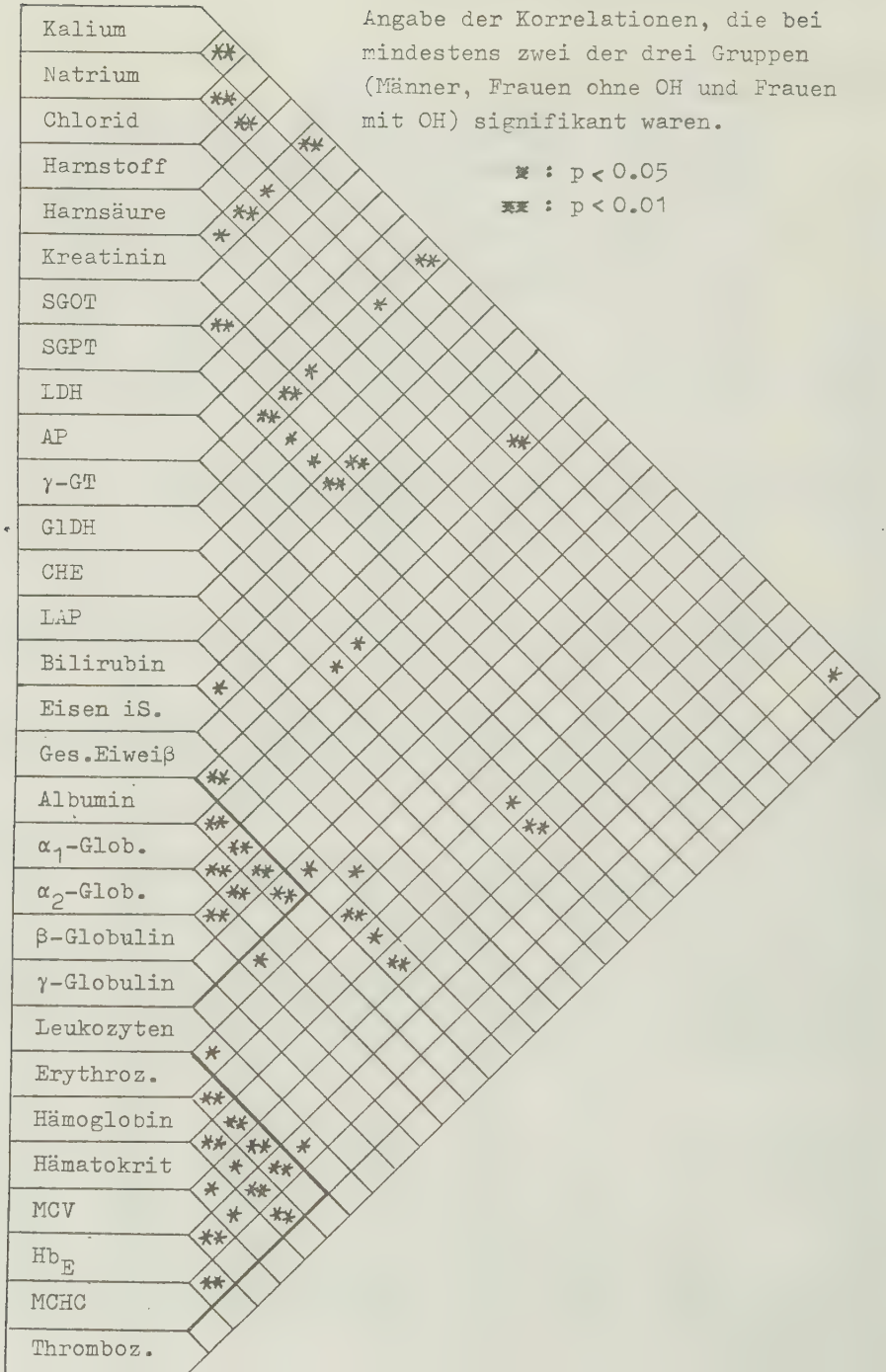


Tabelle 11: Ausschlußgrenzen für die "Bereinigung" der Referenzkollektive.

	Frauen		Männer	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
Rel.-Gewicht	-	1.5	-	1.5
Kalium	3.0	5.5	3.0	5.5
Natrium	-	-	-	-
Chlorid	-	-	-	-
Harnstoff	-	25.0	-	25.0
Harnsäure	-	7.5	-	10.0
Kreatinin	-	1.3	-	1.6
GOT	-	25.0	-	25.0
GPT	-	35.0	-	35.0
LDH	60.0	300.0	60.0	300.0
γ-GT	-	40.0	-	50.0
GlDH	-	7.0	-	7.0
AP	20.0	180.0	30.0	240.0
CHE	2500	-	2500	-
LAP	-	50.0	-	50.0
Bilirubin	-	1.5	-	1.5
Eisen	30.0	240.0	30.0	240.0
Ges.-Eiweiß	6.0	-	6.0	-
Albumin	52.0	-	52.0	-
α_1-Globulin	-	5.0	-	4.5
α_2-Globulin	2.0	12.0	2.0	12.0
β-Globulin	6.0	15.0	6.0	15.0
γ-Globulin	7.0	24.0	7.0	24.0
Leukozyten	3.0	11.0	3.0	11.0
Erythrozyten	3.8	5.8	4.0	6.2
Hämoglobin	11.5	17.0	12.5	18.5
Hämatokrit	34.0	50.0	37.0	55.0
MCV	78.0	104.0	78.0	104.0
Hb_E	25.0	35.0	25.0	35.0
MCHC	30.0	38.0	30.0	38.0
Thrombozyten	100.0	350.0	100.0	350.0

Tabelle 12: Häufigkeiten der Ausgangswerte und der zur "Bereinigung" der Kollektive ausgeschlossenen Werte.

	Männer				Frauen ohne KZ				Frauen mit KZ			
	Häufigkeit	Ausschluß in Stufe 1	2	3	Häufigkeit	Ausschluß in Stufe 1	2	3	Häufigkeit	Ausschluß in Stufe 1	2	3
Kalium	220	8	5	5	85	5	2	3	41	2	2	1
Natrium	220	7	2	1	85	4	1	2	41	3	0	0
Chlorid	220	8	5	13	85	5	2	1	41	2	2	2
Harnstoff	219	8	0	0	83	5	2	0	41	3	1	0
Harnsäure	219	9	0	0	85	5	2	0	41	3	1	0
Kreatinin	220	7	7	5	85	4	1	2	41	2	1	0
SGOT	309	13	16	4	124	8	2	2	74	5	3	0
SGPT	312	14	16	9	123	7	2	2	74	5	5	0
LDH	305	21	0	0	122	9	0	0	73	6	0	0
AP	231	17	0	0	100	6	0	0	57	4	0	0
γ-GT	316	4	7	114	125	3	5	48	77	1	3	40
GlDH	317	15	9	12	124	7	1	5	77	2	4	4
CHE	317	16	8	7	125	9	0	2	77	5	1	3
LAP	319	16	9	12	125	9	0	3	76	5	1	3
Bilirubin	316	16	4	24	125	7	1	23	75	3	1	17
Eisen iS.	295	17	9	6	102	5	6	2	59	4	3	3
Ges.Eiweiß	291	4	6	96	109	2	4	30	69	2	1	30
Albumin	314	8	20	51	122	2	7	25	76	1	4	11
α_1-Glob.	300	14	9	3	111	6	2	0	72	2	4	0
α_2-Glob.	311	14	12	16	122	4	6	13	76	3	5	6
β-Globulin	314	14	8	22	121	6	3	12	76	2	4	4
γ-Globulin	314	16	3	33	122	7	3	17	76	2	3	7
Leukoz.	316	4	18	31	122	5	3	26	75	1	3	19
Erythroz.	316	8	18	29	123	4	7	17	76	4	3	11
Hämoglob.	315	6	19	38	123	5	7	19	76	2	4	10
Hämatokr.	315	6	20	38	122	5	6	19	76	2	4	10
MCV	315	13	10	0	122	6	4	0	74	5	1	0
HbE	316	13	15	1	123	4	9	1	76	5	3	3
MCHC	316	4	7	98	122	3	2	40	75	3	0	35
Thromboz.	155	11	0	0	44	3	0	0	32	3	0	0

	Verteilungsgrenzen										
	0.01	0.025	0.05	0.10	0.20	0.50	0.80	0.90	0.95	0.975	0.99
SGOT											
Männer parametrisch	7.4	8.0	8.4	8.9	9.6	11.5	14.4	16.5	18.6	20.9	26.7
Vertr.-Ber.	7.2 - 7.5	7.8 - 8.1	8.2 - 8.5	8.7 - 9.0	9.5 - 9.7		14.2 - 14.7	16.1 - 17.1	18.0 - 19.6	20.0 - 22.2	25.0 - 29.2
Perzentile	7.0	8.0	8.4	9.0	9.6	11.5	14.0	17.0	19.2	22.4	28.1
Frauen ohne OH parametrisch	3.2	5.3	6.2	7.2	8.2	10.0	11.9	13.2	14.6	16.0	20.2
Vertr.-Ber.	1.9 - 4.1	4.5 - 5.9	5.6 - 6.7	6.8 - 7.5	8.0 - 8.4		11.7 - 12.2	12.8 - 13.8	13.9 - 15.5	15.1 - 17.4	18.3 - 23.5
Perzentile		5.7	6.7	7.7	8.3	9.7	12.0	14.0	15.0	17.1	
Frauen mit OH parametrisch	6.8	7.2	7.5	7.9	8.5	9.8	11.8	13.4	15.1	17.0	22.6
Vertr.-Ber.	6.5 - 7.0	7.0 - 7.5	7.3 - 7.7	7.7 - 8.1	8.3 - 8.6		11.5 - 12.3	12.8 - 14.3	14.1 - 16.7	15.5 - 19.6	19.3 - 29.1
Perzentile		6.3	7.0	7.8	8.7	10.0	11.0	13.9	17.5	19.0	
SGPT											
Männer parametrisch	5.2	6.0	6.5	7.3	8.5	12.0	18.0	22.5	27.4	32.6	46.2
Vertr.-Ber.	5.0 - 5.4	5.7 - 6.2	6.3 - 6.7	7.1 - 7.5	8.3 - 8.7		17.5 - 18.6	21.6 - 23.8	25.9 - 29.5	30.4 - 35.6	42.1 - 52.2
Perzentile	4.8	6.0	6.7	7.2	8.4	12.0	17.3	22.6	27.6	34.4	46.0
Frauen ohne OH parametrisch	3.6	4.6	5.2	5.9	7.0	9.4	12.7	14.9	17.1	19.3	24.6
Vertr.-Ber.	3.1 - 4.0	4.2 - 4.9	4.8 - 5.5	5.6 - 6.2	6.7 - 7.2		12.3 - 13.2	14.2 - 15.9	16.1 - 18.5	17.9 - 21.2	22.2 - 28.2
Perzentile		3.9	5.1	6.4	7.3	9.2	12.9	15.0	17.3	21.0	
Frauen mit OH parametrisch	4.3	5.2	5.7	6.4	7.4	9.7	13.2	16.0	19.2	22.8	34.6
Vertr.-Ber.	3.8 - 4.7	4.7 - 5.6	5.2 - 6.1	6.0 - 6.7	7.0 - 7.6		12.7 - 14.0	14.9 - 17.8	17.3 - 22.4	19.9 - 28.2	27.6 - 50.1
Perzentile		4.9	5.2	6.2	7.6	10.0	12.8	15.0	22.5	28.5	

Tabelle 13a: Deskriptive Darstellung der Referenzwertverteilungen der drei auf Stufe 1 "bereinigten" Kollektive. Angegeben sind die jeweilige Perzentile und der analoge Wert der angenäherten parametrischen Verteilungsfunktion sowie der zugehörige Vertrauensbereich.

	Verteilungsgrenzen										
	0.01	0.025	0.05	0.10	0.20	0.50	0.80	0.90	0.95	0.975	0.99
LDH											
Männer											
parametrisch	73.0	107.7	121.2	134.4	147.8	169.3	190.9	204.3	217.4	230.9	265.4
Vertr.-Ber.	58 - 83	100 - 113	116 - 125	131 - 137	146 - 149		189 - 193	202 - 208	213 - 223	225 - 239	255 - 281
Perzentile	23.3	110.0	129.7	139.0	148.0	165.5	194.0	206.3	219.6	233.3	272.2
Frauen ohne OH											
parametrisch	72.2	105.2	118.6	131.9	145.8	168.9	191.9	205.7	218.9	232.2	264.7
Vertr.-Ber.	50 - 87	93 - 114	110 - 125	126 - 136	143 - 148		190 - 195	202 - 212	213 - 228	224 - 244	250 - 287
Perzentile		92.2	124.0	133.8	148.8	167.0	192.0	214.0	220.6	254.4	
Frauen mit OH											
parametrisch	103.8	115.4	121.4	128.5	137.2	155.2	178.0	194.0	210.7	229.2	282.4
Vertr.-Ber.	96 - 110	109 - 120	116 - 125	124 - 132	134 - 139		175 - 183	188 - 204	201 - 227	215 - 255	251 - 345
Perzentile		116.6	122.4	124.0	135.0	154.5	179.2	191.1	223.2	239.9	
AP											
Männer											
parametrisch	45.3	61.5	69.5	78.4	88.3	109.1	133.6	150.8	169.1	189.6	250.4
Vertr.-Ber.	39 - 50	57 - 65	66 - 73	76 - 81	87 - 90		132 - 136	147 - 156	163 - 178	178 - 204	228 - 286
Perzentile	52.0	69.7	73.0	77.0	86.8	108.0	137.6	151.3	168.2	178.6	262.4
Frauen ohne OH											
parametrisch	23.9	41.3	49.6	58.3	67.8	84.9	105.3	120.7	138.6	160.3	234.9
Vertr.-Ber.	13 - 32	34 - 47	43 - 54	54 - 61	65 - 70		103 - 109	115 - 129	129 - 154	145 - 188	194 - 323
Perzentile		40.3	53.8	57.3	65.6	85.5	105.0	131.7	151.0	164.1	
Frauen mit OH											
parametrisch	41.1	45.8	48.8	52.8	58.5	73.2	94.5	109.2	123.7	138.3	173.5
Vertr.-Ber.	38 - 44	43 - 48	46 - 51	50 - 51	56 - 60		91 - 100	103 - 119	115 - 139	126 - 159	152 - 210
Perzentile		42.7	49.4	54.5	58.0	72.5	100.0	118.5	131.3	138.1	

Tabelle 13b: Legende siehe Tab. 13a

	Verteilungsgrenzen										
	0.01	0.025	0.05	0.10	0.20	0.50	0.80	0.90	0.95	0.975	0.99
γ-GT											
Männer											
parametrisch	3.5	4.6	5.4	6.5	8.3	13.6	22.9	30.2	38.1	46.7	69.5
Vertr.-Ber.	3.2 - 3.7	4.3 - 4.9	5.1 - 5.7	6.2 - 6.8	8.0 - 8.6		22.2 - 23.9	28.7 - 23.9	35.7 - 41.5	43.2 - 51.7	62.7 - 79.7
Perzentile	3.0	5.8	6.0	6.0	9.0	11.3	23.0	28.3	41.0	47.1	81.2
Frauen ohne OH											
parametrisch	2.9	4.0	4.7	5.6	6.8	10.2	15.5	19.5	23.8	28.6	42.4
Vertr.-Ber.	2.5 - 3.3	3.5 - 4.4	4.2 - 5.0	5.1 - 5.9	6.5 - 7.1		14.8 - 16.3	18.2 - 21.3	21.7 - 26.8	25.5 - 33.3	35.8 - 53.4
Perzentile		3.0	6.0	6.0	6.0	9.0	17.0	19.9	25.8	28.7	
Frauen mit OH											
parametrisch	3.0	4.4	5.3	6.5	8.2	13.0	21.0	27.6	35.4	44.7	75.4
Vertr.-Ber.	2.4 - 3.7	3.6 - 5.0	4.5 - 5.9	5.7 - 7.0	7.6 - 8.7		19.8 - 22.9	25.0 - 31.9	30.8 - 43.3	37.4 - 58.2	57.2 - 116.0
Perzentile		5.1	6.0	6.0	9.0	11.3	22.6	25.4	37.0	67.6	
GlDH											
Männer											
parametrisch	0.70	0.96	1.12	1.32	1.59	2.23	3.14	3.81	4.52	5.31	7.59
Vertr.-Ber.	.62 - .76	.89 - 1.0	1.1 - 1.2	1.3 - 1.4	1.5 - 1.6		3.1 - 3.2	3.7 - 4.0	4.3 - 4.8	5.0 - 5.8	6.9 - 8.7
Perzentile	0.54	0.72	1.09	1.27	1.61	2.20	3.20	3.60	4.54	5.82	9.60
Frauen ohne OH											
parametrisch	0.50	0.80	0.96	1.16	1.40	1.94	2.60	3.03	3.45	3.89	4.98
Vertr.-Ber.	.35 - .62	.68 - .90	.85 - 1.1	1.1 - 1.2	1.3 - 1.5		2.5 - 2.7	2.9 - 3.2	3.3 - 3.7	3.6 - 4.3	4.5 - 5.8
Perzentile		0.71	0.90	1.09	1.45	2.00	2.52	3.07	3.60	4.14	
Frauen mit OH											
parametrisch	0.67	0.87	1.00	1.17	1.41	2.04	3.04	3.84	4.76	5.85	9.33
Vertr.-Ber.	.56 - .76	.76 - .97	.89 - 1.1	1.1 - 1.3	1.3 - 1.5		2.9 - 3.3	3.5 - 4.4	4.2 - 5.7	5.0 - 7.4	7.3 - 13.8
Perzentile		0.72	0.90	1.11	1.47	2.18	2.70	4.24	5.96	7.41	

Tabelle 13c: Legende siehe Tab. 13a

	Verteilungsgrenzen										
	0.01	0.025	0.05	0.10	0.20	0.50	0.80	0.90	0.95	0.975	0.99
CHE											
Männer											
parametrisch	2589	3565	4014	4499	5050	6047	7043	7594	8079	8527	9503
Vertr.-Ber.	2.2 - 2.9	3.3 - 3.7	3.8 - 4.2	4.4 - 4.6	5.0 - 5.1		7.0 - 7.1	7.5 - 7.7	7.9 - 8.3	8.4 - 8.8	9.2 - 9.9
Perzentile	2003	3558	4100	4530	5000	6050	7000	7600	7900	9100	9500
Frauen ohne OH											
parametrisch	2577	3239	3578	3969	4442	5348	6253	6727	7117	7456	8119
Vertr.-Ber.	2.2 - 2.8	3.0 - 3.4	3.4 - 3.8	3.8 - 4.1	4.3 - 4.5		6.2 - 6.4	6.6 - 6.9	6.9 - 7.3	7.3 - 7.7	7.8 - 8.5
Perzentile		3495	3800	4100	4300	5300	6300	6800	7295	7893	
Frauen mit OH											
parametrisch	1982	2885	3291	3695	4103	4734	5480	6114	6929	8028	12624
Vertr.-Ber.	1.4 - 2.4	2.4 - 3.2	2.9 - 3.5	3.5 - 3.8	4.0 - 4.2		5.4 - 5.6	5.9 - 6.5	6.4 - 7.8	7.2 - 9.8	9.7 - 20.9
Perzentile		2969	3375	3600	3940	4800	5600	6175	7000	8050	
LAP											
Männer											
parametrisch	11.0	13.8	15.2	16.8	18.6	21.9	26.0	29.0	32.4	36.3	49.2
Vertr.-Ber.	10 - 12	13 - 14	15 - 16	16 - 17	18 - 19		26 - 27	28 - 30	31 - 34	35 - 39	45 - 56
Perzentile	7.8	12.2	14.9	17.0	18.1	21.4	26.0	28.0	31.0	35.0	55.5
Frauen ohne OH											
parametrisch	11.0	12.5	13.4	14.6	16.1	19.7	24.2	27.0	29.7	32.2	37.9
Vertr.-Ber.	10 - 12	12 - 13	13 - 14	14 - 15	16 - 17		24 - 25	26 - 28	29 - 31	31 - 34	35 - 41
Perzentile		12.9	13.0	14.9	16.0	19.2	24.0	26.9	28.3	36.1	
Frauen mit OH											
parametrisch	9.3	12.1	13.7	15.6	17.9	22.9	28.4	31.6	34.3	36.8	41.9
Vertr.-Ber.	7 - 11	11 - 13	12 - 15	14 - 16	17 - 19		29 - 29	30 - 33	33 - 37	35 - 39	39 - 46
Perzentile		10.4	15.0	17.0	18.5	23.0	28.0	30.8	35.4	40.3	

Tabelle 13d: Legende siehe Tab. 13a (Bei CHE Vertrauensbereich x 1000)

	Verteilungsgrenzen							
	5 %				95 %			
	Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3
SGOT								
Männer parametrisch	8.3	8.4	8.3	8.3	18.4	18.6	18.4	18.5
Perzentile	8.3	8.4	8.4	8.5	19.0	19.2	19.0	19.1
Frauen ohne OH parametrisch	6.3	6.2	6.2	6.2	14.9	14.6	14.7	14.8
Perzentile	6.8	6.7	6.6	6.6	15.0	15.0	15.3	15.5
Frauen mit OH parametrisch	7.5	7.5	7.5	7.6	14.8	15.1	15.2	15.2
Perzentile	7.0	7.0	7.0	7.1	17.3	17.5	17.6	17.7
SGPT								
Männer parametrisch	6.5	6.5	6.5	6.5	27.5	27.1	27.1	27.2
Perzentile	6.7	6.7	6.7	6.7	27.6	27.6	27.8	28.5
Frauen ohne OH parametrisch	5.2	5.2	5.1	5.0	17.3	17.1	17.0	16.9
Perzentile	5.2	5.1	5.1	5.1	17.8	17.3	17.4	17.4
Frauen mit OH parametrisch	5.6	5.7	5.4	5.3	18.8	19.2	18.5	18.2
Perzentile	5.1	5.2	5.2	5.2	22.3	22.5	22.6	22.7

Tabelle 14a: 5%- und 95%-Werte der Referenzwertverteilungen der drei Kollektive bei zunehmender "Bereinigung". Angegeben sind die jeweilige Perzentile und der analoge Wert der angenäherten parametrischen Verteilungsfunktion

	Verteilungsgrenzen							
	5 %				95 %			
	Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3
LDH								
Männer parametrisch	121.4	121.2	122.3	122.0	217.1	217.4	216.7	216.8
Perzentile	129.6	129.7	131.0	130.7	219.7	219.7	219.9	220.3
Frauen ohne OH parametrisch	117.6	118.6	118.3	118.1	218.3	218.9	218.2	219.2
Perzentile	124.0	124.0	124.0	124.0	219.7	220.6	220.8	221.1
Frauen mit OH parametrisch	123.1	121.4	121.4	121.4	212.9	210.7	207.5	207.5
Perzentile	123.1	122.4	122.1	122.1	222.0	223.2	216.5	216.5
AP								
Männer parametrisch	70.7	69.5	69.7	69.6	174.5	169.1	169.3	169.9
Perzentile	72.4	73.0	72.9	72.9	170.4	168.2	168.4	168.6
Frauen ohne OH parametrisch	49.4	49.6	51.0	51.8	142.0	138.6	136.9	135.9
Perzentile	53.1	53.8	55.3	55.1	151.0	151.0	151.0	151.0
Frauen mit OH parametrisch	49.2	48.8	48.9	48.9	121.7	123.7	124.6	125.5
Perzentile	49.8	49.4	49.2	49.1	130.5	131.3	131.5	131.8

Tabelle 14b: Legende siehe Tab. 14a

	Verteilungsgrenzen							
	5 %				95 %			
	Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3
γ-GT								
Männer parametrisch	5.4	5.4	5.4	5.5	38.2	38.1	38.2	39.6
Perzentile	6.0	6.0	6.0	6.0	40.8	41.0	41.0	41.0
Frauen ohne OH parametrisch	4.5	4.7	4.7	4.6	24.7	23.8	24.0	24.1
Perzentile	5.7	6.0	6.0	6.0	27.2	25.8	26.1	26.1
Frauen mit OH parametrisch	5.4	5.3	6.0	4.7	34.3	35.4	37.8	33.7
Perzentile	6.0	6.0	6.0	6.0	37.0	37.0	37.0	37.0
GlDH								
Männer parametrisch	1.13	1.12	1.11	1.11	4.56	4.52	4.48	4.48
Perzentile	1.09	1.09	1.09	1.09	4.54	4.54	4.54	4.54
Frauen ohne OH parametrisch	0.97	0.96	0.96	0.96	3.42	3.45	3.44	3.44
Perzentile	0.90	0.90	0.90	0.90	3.60	3.60	3.60	3.60
Frauen mit OH parametrisch	1.01	1.00	0.97	1.09	4.58	4.76	4.66	4.68
Perzentile	0.90	0.90	0.90	0.90	5.24	5.96	6.08	6.08

Tabelle 14c: Legende siehe Tab. 14a

	Verteilungsgrenzen							
	5 %				95 %			
	Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 0	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3
CHE								
Männer parametrisch	4027	4014	4010	4000	8081	8079	8044	8062
Perzentile	4100	4100	4100	4100	7900	7900	7900	7900
Frauen ohne OH parametrisch	3550	3578	3560	3581	7103	7117	7160	7115
Perzentile	3786	3800	3795	3791	7270	7295	7375	7245
Frauen mit OH parametrisch	3289	3291	3305	3375	6887	6929	6814	6846
Perzentile	3225	3375	3300	3250	6880	7000	6620	6650
LAP								
Männer parametrisch	15.6	15.2	14.4	14.6	32.4	32.4	32.5	32.2
Perzentile	14.9	14.9	14.9	14.9	30.2	31.0	31.3	30.2
Frauen ohne OH parametrisch	13.6	13.4	13.4	13.4	29.6	29.7	29.5	29.7
Perzentile	13.0	13.0	13.0	13.0	28.0	28.3	28.5	28.6
Frauen mit OH parametrisch	13.7	13.7	13.7	13.6	34.6	34.3	34.7	34.8
Perzentile	15.0	15.0	15.0	15.0	36.5	35.4	35.5	35.6

Tabelle 14d: Legende siehe Tab. 14a

Legende zu Tabelle 15a - 15d

5%- und 95%-Werte der Referenzwertverteilungen der drei auf Stufe 1 "bereinigten" Kollektive.
Angegeben sind neben den Perzentilen diejenigen Werte, die sich bei Verwendung der folgenden Transformationen ergeben:

1) $y = x$
2) $y = \ln(x)$ Logarithmierung
3) $y = \ln(x-c_J)$ Logarithmierung nach Translation mit c_J (nach JOHNSON)
4) $y = \ln(x-c_C)$ Logarithmierung nach Translation mit c_C (nach COHEN)
(Bei weitgehend symmetrischen Verteilungen führt die Berechnung von c_J oder c_C häufig zu unsinnigen Ergebnissen)
5) $y = \sinh^{-1}(x^*)$ Reduzierung eventuell vorhandener positiver Wölbung mit $x^* = g(x)/\lambda$, wobei $g()$ = die geringste Schiefe ergebende Transformation 1) - 4) und λ nach JOHNSON berechnet ist.
(Bei negativer Wölbung entfällt diese Funktion)

Ferner sind angegeben die Maßzahlen Schiefe, Wölbung (= Exzeß) und die Testgröße D aus dem Kolmogoroff-Smirnow-Test auf Normalverteilung.

	Verteilungsgrenzen					
	y=x	y=ln(x)	$y=\ln(x-c_J)$	$y=\ln(x-c_C)$	$y=\sinh^{-1}(x^*)$	Perzentile
SGOT						
Männer						
Grenzen	6.6 - 17.9	7.9 - 17.9	8.3 - 18.6	8.4 - 18.7	8.4 - 18.6	8.4 - 19.2
D(KST)	0.121	0.077	0.043	0.043	0.040	
Schiefe	1.71	0.72	0.02	-0.01	-0.002	
Exzeß	4.23	1.15	0.26	0.29	0.17	
Frauen ohne OH						
Grenzen	5.7 - 14.7	6.3 - 15.3	6.3 - 15.1	6.2 - 14.8	6.2 - 14.6	6.7 - 15.0
D(KST)	0.129	0.087	0.085	0.103	0.095	
Schiefe	0.97	-0.56	-0.23	0.09	0.30	
Exzeß	2.21	3.05	1.86	2.24	-0.06	
Frauen mit OH						
Grenzen	6.1 - 14.6	7.0 - 14.5	7.4 - 14.8	7.5 - 15.2	7.5 - 15.1	7.2 - 14.8
D(KST)	0.219	0.165	0.133	0.121	0.109	
Schiefe	1.68	1.00	0.40	-0.03	-0.00	
Exzeß	2.89	1.12	0.46	0.51	0.22	
SGPT						
Männer						
Grenzen	2.4 - 25.3	6.1 - 25.7	6.2 - 26.0	6.5 - 27.4	-	6.7 - 26.0
D(KST)	0.126	0.059	0.050	0.027	-	
Schiefe	1.78	0.44	0.33	-0.03	-	
Exzeß	4.16	-0.01	-0.14	-0.05		
Frauen ohne OH						
Grenzen	3.8 - 16.3	5.2 - 17.1	5.2 - 17.1	5.2 - 17.1	5.2 - 17.1	5.1 - 17.3
D(KST)	0.132	0.087	0.087	0.088	0.090	
Schiefe	1.28	-0.02	-0.02	0.01	-0.005	
Exzeß	2.46	0.42	0.44	0.38	0.27	
Frauen mit OH						
Grenzen	2.2 - 19.4	5.3 - 18.7	5.5 - 25.8	5.7 - 19.5	5.7 - 19.2	5.2 - 22.5
D(KST)	0.207	0.111	0.147	0.093	0.074	
Schiefe	2.82	0.77	-2.08	0.10	0.05	
Exzeß	11.10	1.65	8.95	1.04	0.30	

	Verteilungsgleichheit					
	y=x	y=ln(x)	$y=\ln(x-c_J)$	$y=\ln(x-c_C)$	$y=\sinh^{-1}(x^*)$	Perzentile
LDH						
Männer						
Grenzen	119 - 220	113 - 243	-	-	121 - 217	130 - 220
D(KST)	0.063	0.125	-	-	0.076	
Schiefe	-0.344	-3.64	-	-	0.063	
Exzeß	3.43	1.45	-	-	-0.069	
Frauen ohne OH						
Grenzen	117 - 221	120 - 230	-	-	119 - 219	124 - 221
D(KST)	0.104	0.092	-	-	0.087	
Schiefe	0.29	-1.44	-	-	0.24	
Exzeß	1.51	26.44	-	-	0.20	
Frauen mit OH						
Grenzen	113 - 205	119 - 207	122 - 210	122 - 210	122 - 211	122 - 223
D(KST)	0.104	0.074	0.048	0.046	0.051	
Schiefe	0.95	0.00	0.09	0.08	0.06	
Exzeß	1.04	27.43	0.51	-0.07	-0.64	
AP						
Männer						
Grenzen	60 - 166	70 - 170	70 - 169	71 - 170	70 - 169	73 - 168
D(KST)	0.082	0.040	0.042	0.035	0.058	
Schiefe	1.33	0.12	0.17	0.08	0.18	
Exzeß	3.52	3.43	2.09	2.07	-0.67	
Frauen ohne OH						
Grenzen	42 - 135	50 - 142	49 - 156	50 - 139	50 - 139	54 - 151
D(KST)	0.116	0.059	0.073	0.065	0.060	
Schiefe	1.02	-0.39	-1.67	-0.13	0.08	
Exzeß	1.69	3.29	7.73	4.70	-0.48	
Frauen mit OH						
Grenzen	39 - 117	47 - 119	48 - 121	49 - 124	-	49 - 131
D(KST)	0.142	0.090	0.079	0.059	-	
Schiefe	0.94	0.40	0.28	-0.01	-	
Exzeß	0.09	-1.05	-0.92	-0.29	-	

Tabelle 15b: Legende siehe Tab. 15a

	Verteilungsgrenzen					
	y=x	y=ln(x)	$y=\ln(x-c_J)$	$y=\ln(x-c_C)$	$y=\sinh^{-1}(x^*)$	Perzentile
γ-GT						
Männer						
Grenzen	0 - 35.7	5.2 - 36.9	4.8 - 35.7	5.4 - 38.1	-	6.0 - 41.0
D(KST)	0.189	0.138	0.155	0.126	-	
Schiefe	2.23	0.26	0.53	0.06	-	
Exzeß	7.33	-0.02	0.21	-0.11	-	
Frauen ohne OH						
Grenzen	0.5 - 23.1	4.5 - 23.5	4.6 - 23.8	4.6 - 24.0	4.7 - 23.8	6.0 - 25.8
D(KST)	0.252	0.153	0.148	0.145	0.141	
Schiefe	2.11	0.31	0.20	0.13	0.15	
Exzeß	6.40	0.34	0.39	0.44	0.09	
Frauen mit OH						
Grenzen	0 - 36.6	5.0 - 34.9	5.2 - 40.3	5.2 - 35.9	5.3 - 35.4	6.0 - 37.0
D(KST)	0.243	0.129	0.098	0.117	0.124	
Schiefe	3.33	0.40	-0.68	0.17	0.10	
Exzeß	14.45	0.73	2.75	0.69	-0.01	
GlDH						
Männer						
Grenzen	0.47 - 4.46	1.10 - 4.54	1.12 - 5.13	1.11 - 4.57	1.12 - 4.52	1.09 - 5.13
D(KST)	0.145	0.059	0.083	0.055	0.068	
Schiefe	2.36	0.18	-0.93	0.10	0.07	
Exzeß	9.36	0.88	2.98	0.89	0.19	
Frauen ohne OH						
Grenzen	0.73 - 3.35	0.98 - 3.65	0.98 - 3.63	0.95 - 3.48	0.96 - 3.45	0.90 - 3.60
D(KST)	0.128	0.073	0.070	0.075	0.073	
Schiefe	1.13	-0.49	-0.43	-0.004	-0.03	
Exzeß	2.69	0.88	0.80	0.56	0.15	
Frauen mit OH						
Grenzen	0.10 - 4.64	0.95 - 4.63	0.99 - 4.84	0.98 - 4.78	1.00 - 4.76	0.90 - 4.84
D(KST)	0.250	0.144	0.135	0.136	0.119	
Schiefe	2.18	0.42	-0.003	0.10	-0.01	
Exzeß	5.25	0.71	0.68	0.65	0.24	

	Verteilungsgrenzen					
	y=x	y=ln(x)	$y=\ln(x-c_J)$	$y=\ln(x-c_C)$	$y=\sinh^{-1}(x^*)$	Perzentile
CHE						
Männer						
Grenzen	4000 - 8097	4106 - 8509	-	-	4014 - 8079	4100 - 7900
D(KST)	0.069	0.091	-	-	0.063	
Schiefe	0.07	-0.47	-	-	0.07	
Exzeß	0.49	-25.72	-	-	-0.01	
Frauen ohne OH						
Grenzen	3578 - 7117	3752 - 7322	3679 - 7245	3737 - 7303	-	3800 - 7295
D(KST)	0.070	0.068	0.067	0.068	-	
Schiefe	0.38	-0.52	-0.41	-0.70	-	
Exzeß	-0.40	10.77	-162.79	23.88	-	
Frauen mit OH						
Grenzen	3044 - 6675	3307 - 6807	3370 - 6973	3326 - 6836	3291 - 6929	3375 - 7000
D(KST)	0.097	0.072	0.094	0.077	0.069	
Schiefe	1.06	-0.35	-0.31	-0.27	-0.03	
Exzeß	2.25	23.94	2.99	15.09	-0.79	
LAP						
Männer						
Grenzen	12.9 - 32.4	14.9 - 32.5	15.0 - 37.0	15.1 - 32.8	15.2 - 32.4	14.9 - 31.3
D(KST)	0.137	0.084	0.095	0.076	0.073	
Schiefe	2.05	0.27	-1.96	0.14	0.05	
Exzeß	8.39	6.86	10.85	3.27	-0.20	
Frauen ohne OH						
Grenzen	11.7 - 29.0	13.3 - 29.4	13.5 - 29.8	13.4 - 29.7	-	13.0 - 28.3
D(KST)	0.164	0.113	0.103	0.106	-	
Schiefe	1.33	0.30	0.12	0.16	-	
Exzeß	3.33	0.53	-0.26	-0.48	-	
Frauen mit OH						
Grenzen	13.0 - 33.6	13.7 - 36.6	13.8 - 35.7	13.7 - 34.3	-	15.0 - 35.4
D(KST)	0.132	0.085	0.089	0.107	-	
Schiefe	0.52	-1.37	-0.93	0.00	-	
Exzeß	1.31	-5.74	-3.37	-14.61	-	

Tabelle 15d: Legende siehe Tab. 15a

Tabelle 16: Vergleich der Präzision von Tag zu Tag ($2 \cdot V_k$) mit den "allowable limits of error" (A.L.E.) von TONKS.
Mit Ausnahme von LDH und LAP lag die methodische Streuung innerhalb der A.L.E. von TONKS.

	A.L.E.	Präz.v.T.z.T. ($2\ V_k$)
SGOT	19.1	9.6
SGPT	27.2	11.2
LDH	12.8	17.6
AP	19.7	11.0
γ-GT	31.1	29.6
GlDH	30.0	16.8
CHE	15.7	12.6
LAP	17.7	34.8

Tabelle 17: Wahrscheinlichkeiten für das Vorkommen eines Wertes innerhalb bzw. außerhalb des durch 90%-Grenzen definierten Bereiches bei mehreren Variablen - Unabhängigkeit der Variablen vorausgesetzt.
Bei sieben Variablen liegt mit mehr als 50%iger Wahrscheinlichkeit mindestens ein Wert außerhalb der 90%-Grenzen.

Anzahl der Variablen	Wahrscheinlichkeit, daß alle Werte innerhalb der 90%-Grenzen	Wahrscheinlichkeit, daß mindestens ein Wert außerhalb
1	90	10
2	81	19
3	73	27
4	66	34
5	59	41
6	53	47
7	48	52

Tabelle 18: Gegenüberstellung der 5%- und 95%-Werte verschiedener Autoren und der eigenen Werte

Enzym	Autor	5%- und 95%-Werte bei Männern	Frauen
GOT	Baron (3a)	0 - 24	0 - 24
	Breuer (9)	8 - 16	7 - 13
	Laudahn (62)	6 - 21	5 - 18
	Schlebusch (84)	5 - 17	5 - 15
	Sitzmann (99)	6 - 20	6 - 20
	Thefeld (106)	7 - 19	6 - 15
	Weißhaar (117)	8 - 19	7 - 15
	eigene Werte	8 - 19	6 - 15 ohne OH 8 - 15 mit OH
GPT	Baron (3a)	7 - 15	6 - 11
	Breuer (9)	8 - 21	6 - 15
	Laudahn (62)	6 - 33	5 - 21
	Schlebusch (84)	5 - 23	5 - 19
	Sitzmann (99)	4 - 20	4 - 20
	Thefeld (106)	6 - 22	5 - 18
	Weißhaar (117)	6 - 23	6 - 17
	eigene Werte	6 - 27	5 - 17 ohne OH 6 - 19 mit OH
LDH	Breuer (9)	95 - 180	88 - 158
	Weißhaar (118)	118 - 245	105 - 220
	eigene Werte	121 - 217	118 - 219 ohne OH 121 - 211 mit OH
AP	Breuer (9)	59 - 138	59 - 100
	Schlebusch (84)	50 - 190	40 - 190
	Thefeld (106)	- 180	- 170
	Weißhaar (118)	62 - 172	42 - 148
	eigene Werte	69 - 169	50 - 139 ohne CH 49 - 124 mit OH

Fortsetzung nächste Seite

Tabelle 18 (Fortsetzung)

Enzym	Autor	5%- und 95%-Werte bei Männern	Frauen
γ-GT	Mayr (67)	6 - 24	5 - 21
	Weißhaar (117)	5 - 23	4 - 14
	Zein (132)	- 25	- 21
	eigene Werte	5 - 38	5 - 24 ohne OH 5 - 35 mit OH
GLDH	Schlebusch (84)	- 4	- 3
	eigene Werte	- 4.5	- 3.5 ohne OH - 4.8 mit OH
CHE ($x10^3$)	Prellwitz (76)	2.2 - 7.4	2.0 - 6.7
	eigene Werte	4.0 - 8.1	3.6 - 7.1 ohne OH 3.3 - 6.9 mit OH
LAP	Weißhaar (118)	20 - 35	16 - 32
	eigene Werte	15 - 32	13 - 30 ohne OH 14 - 34 mit OH

7. ABBILDUNGEN

Abb. 1 - 13	Häufigkeitsverteilungen der Ausgangsdaten für alle untersuchten Laborparameter
Abb. 14a - 14h	Summenhäufigkeiten und angenäherte Verteilungsfunktionen bei den drei Referenzgruppen
Abb. 15 - 22	Verteilung der Referenzwerte über dem Lebensalter und über dem Relativgewicht
Abb. 23	Zweidimensionale Werteverteilung (GOT und GPT) mit 90%-Bereich

Legende zu den Abbildungen 1a bis 13b

Häufigkeitsverteilungen der Ausgangsdaten mit absoluten Häufigkeiten als Ordinaten bei Männern und Frauen insgesamt sowie bei Frauen ohne und Frauen mit Einnahme von Ovulationshemmern (OH).

Jede Abbildung ist in einen linken und einen rechten Abschnitt unterteilt:

Linker Abschnitt: Männer ⊓ Frauen gesamt ⊓⊓

Rechter Abschnitt: Frauen ohne OH ⊓ Frauen mit OH ⊓⊓

Die Relativgewichtsangaben (Abb.1c) beziehen sich auf die Idealgewichtstabellen der Metropolitan Life Insurance Company (MLIC) (73).

Für die Alkalische Phosphatase (AP) ist die Abbildung (5c) in zwei obere und zwei untere Abschnitte unterteilt. In den oberen Abschnitten sind die Häufigkeiten der Probanden mit 20 oder mehr Jahren, in den unteren Abschnitten die der Probanden unter 20 Jahren angegeben.

Abb. 1a- 1c: Alter, Gewicht und Relativgewicht
Abb. 2a- 2c: Kalium, Natrium und Chlorid
Abb. 3a- 3c: Harnsäure, Harnstoff und Kreatinin
Abb. 4a- 4b: GOT und GPT
Abb. 5a- 5b: LDH und AP
Abb. 6a- 6b: γ-GT und GlDH
Abb. 7a- 7b: CHE und LAP
Abb. 8a- 8c: Bilirubin, Eisen i.S. und Gesamteiweiß
Abb. 9a- 9b: Albumin und α_1-Globulin
Abb.10a-10c: α_2-Globulin, β-Globulin und γ-Globulin
Abb.11a-11c: Leukozyten, Erythrozyten und Hämoglobin
Abb.12a-12c: Hämatokrit, MCV und HbE
Abb.13a-13b: MCHC und Thrombozyten

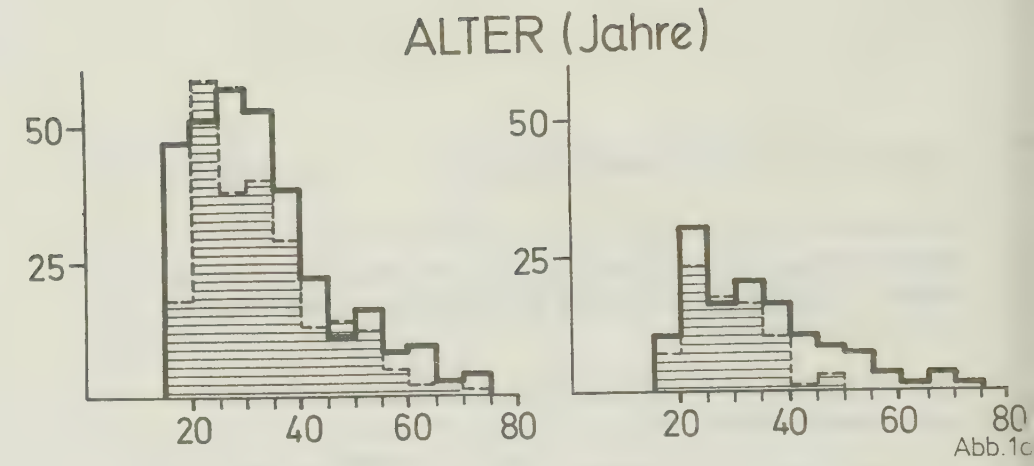


Abb.1c

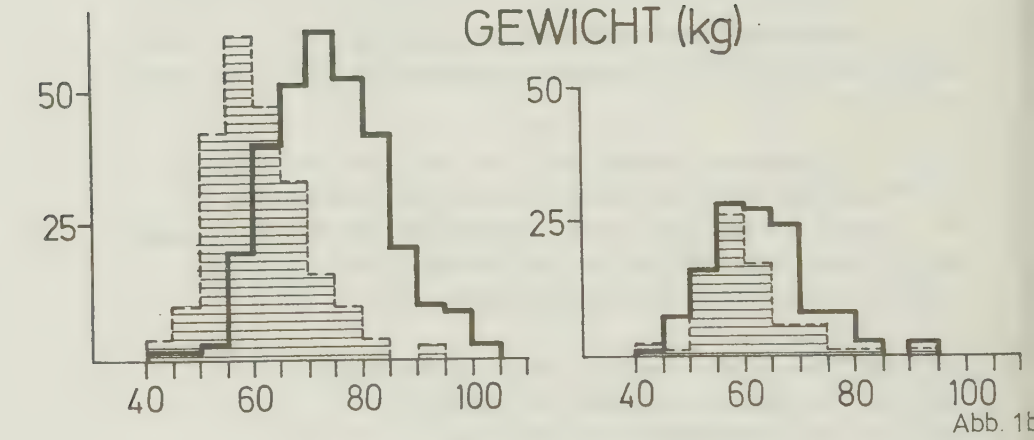


Abb. 1b

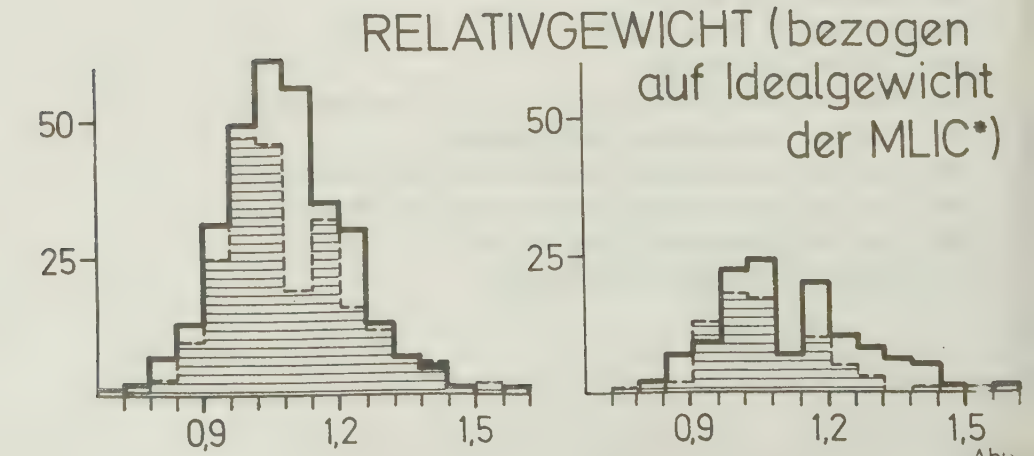


Abb.

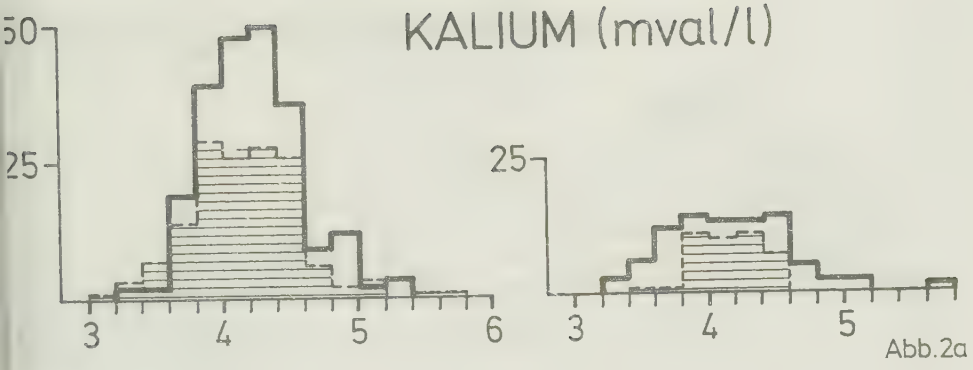


Abb. 2a

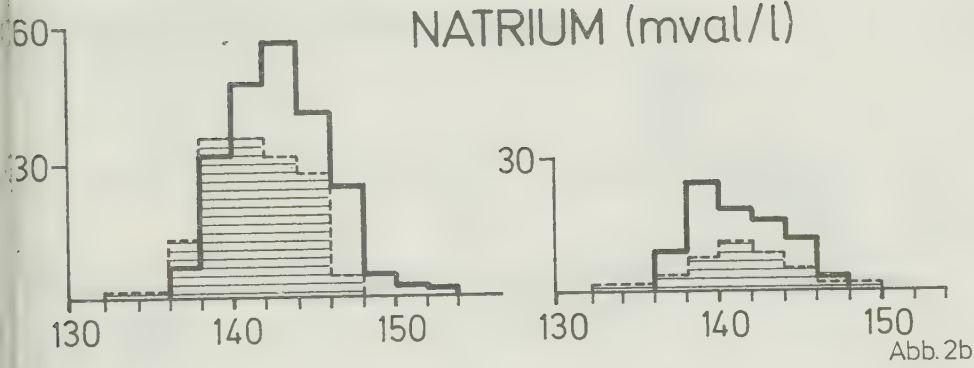


Abb. 2b

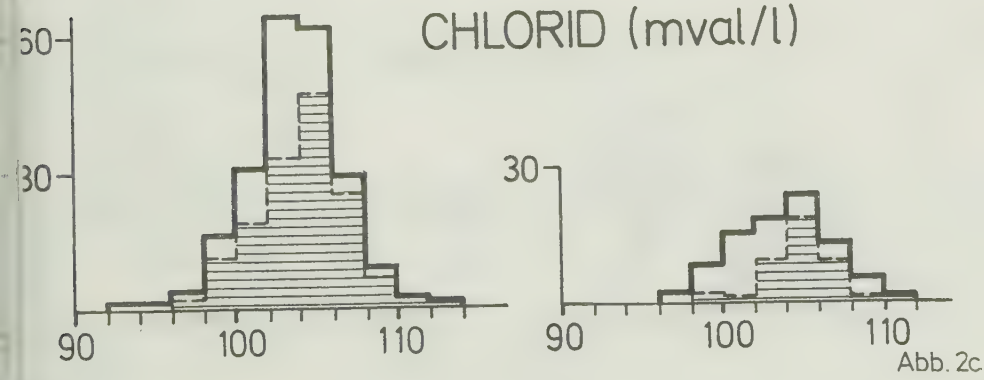


Abb. 2c

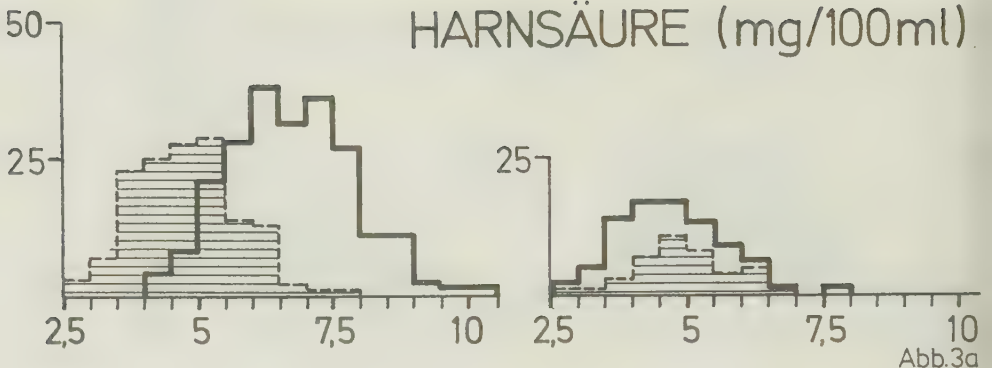


Abb.3a

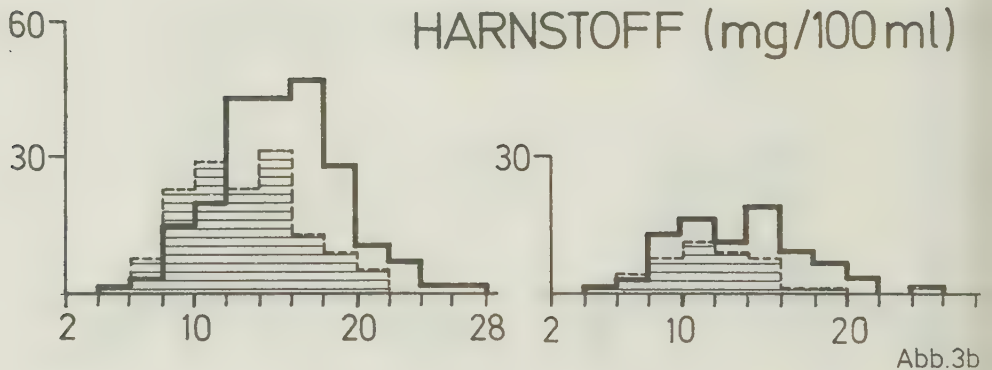


Abb.3b

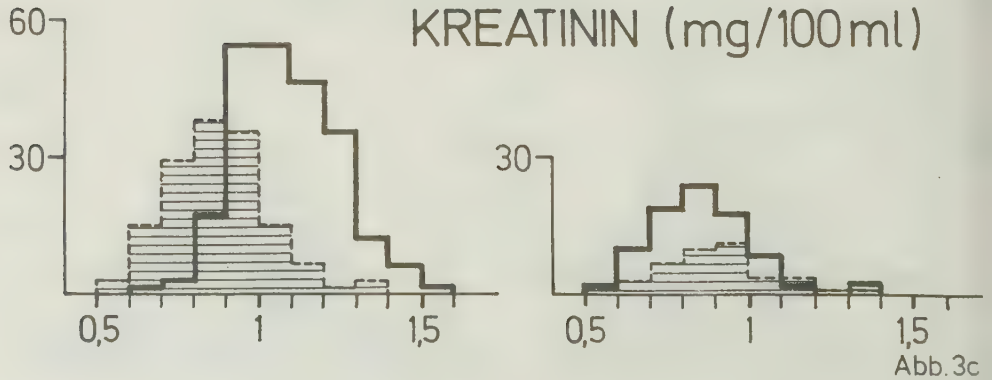


Abb.3c

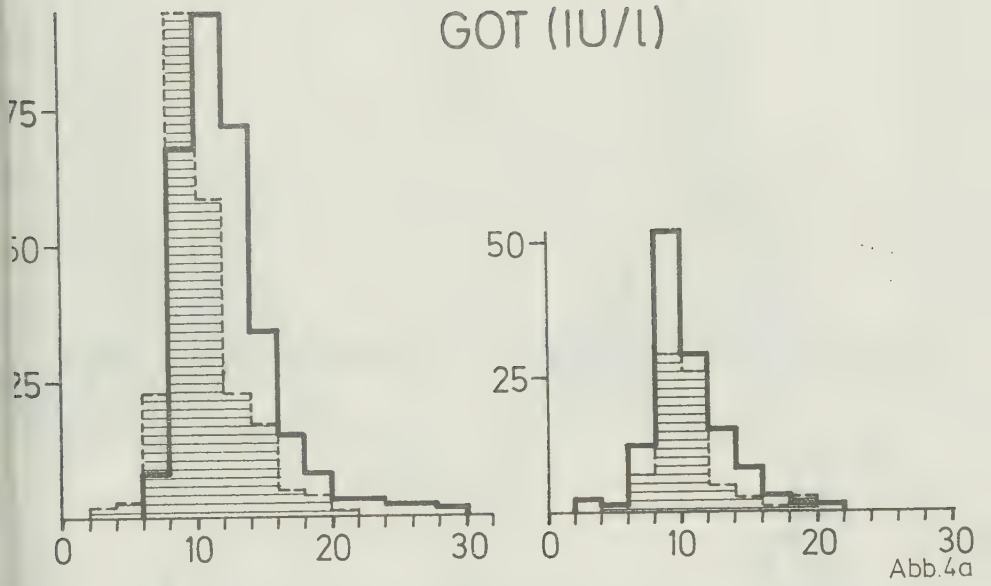

GOT (IU/l)
75
50
25
0
10
20
30
50
25
0
10
20
30

Abb. 4a

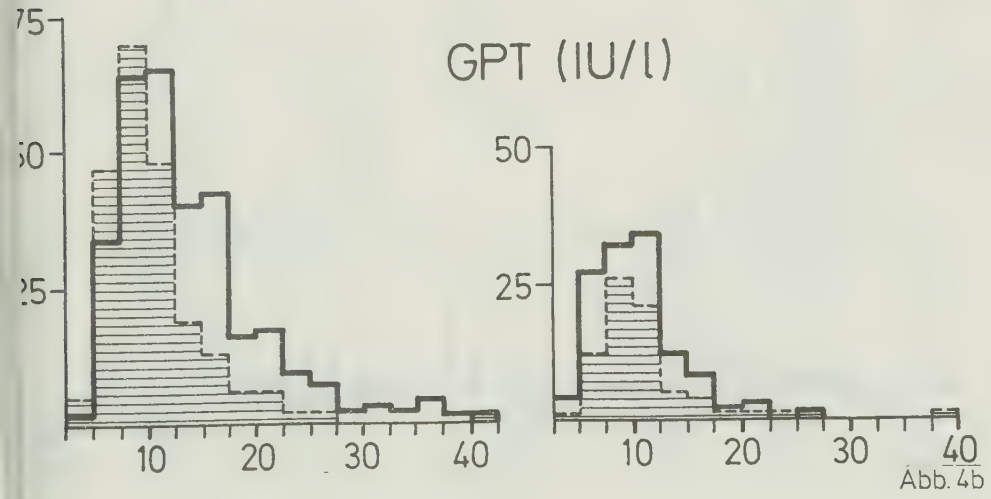

GPT (IU/l)
75
50
25
10
20
30
40
50
25
10
20
30
40

Abb. 4b

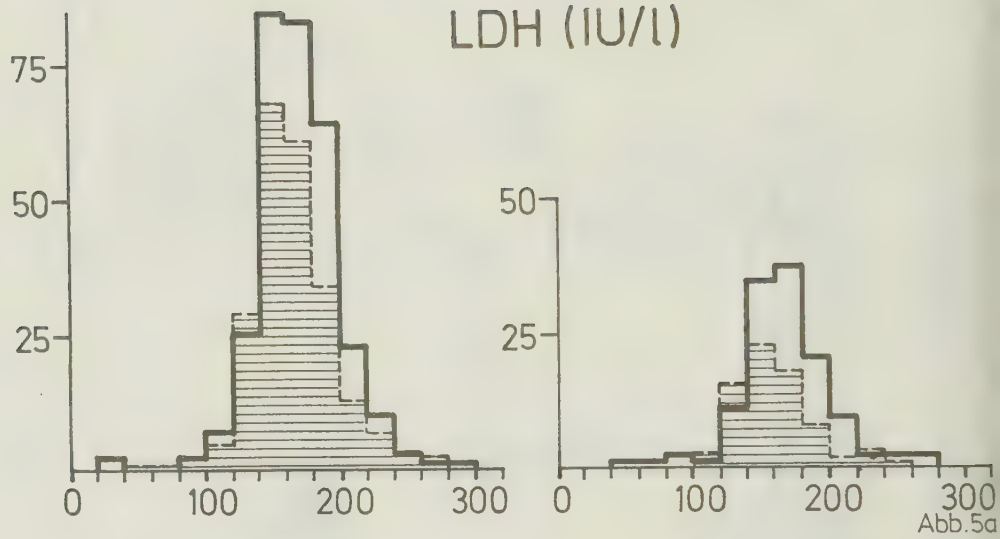

LDH (IU/l)
75
50
25
0
100
200
300
50
25
0
100
200
300

Abb.5a

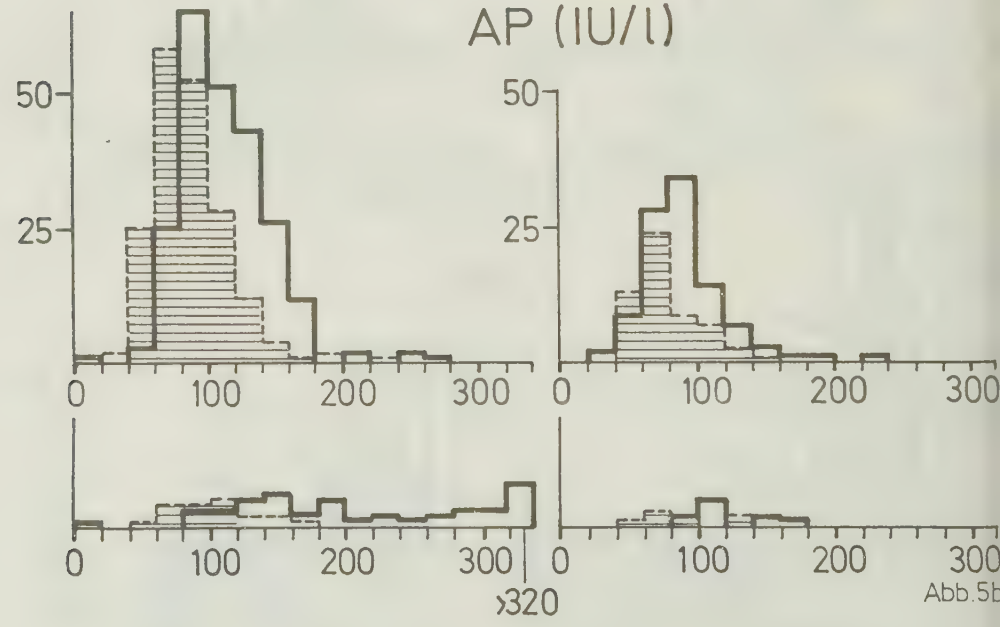

AP (IU/l)
50
25
0
100
200
300
50
25
0
100
200
300
0
100
200
300
>320
0
100
200
300

Abb.5b

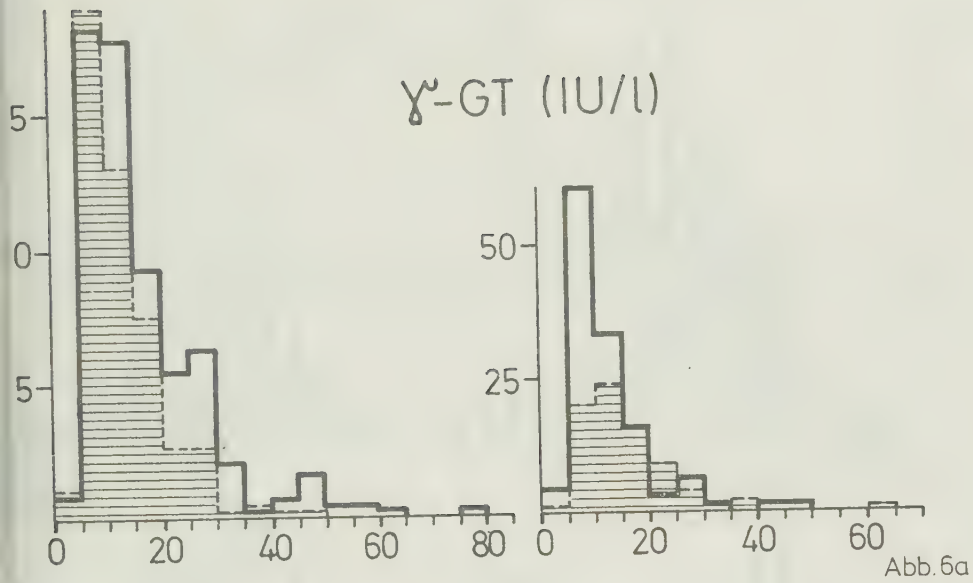

γ-GT (IU/l)
5
0
5
0
20
40
60
80
50
25
0
20
40
60

Abb. 6a

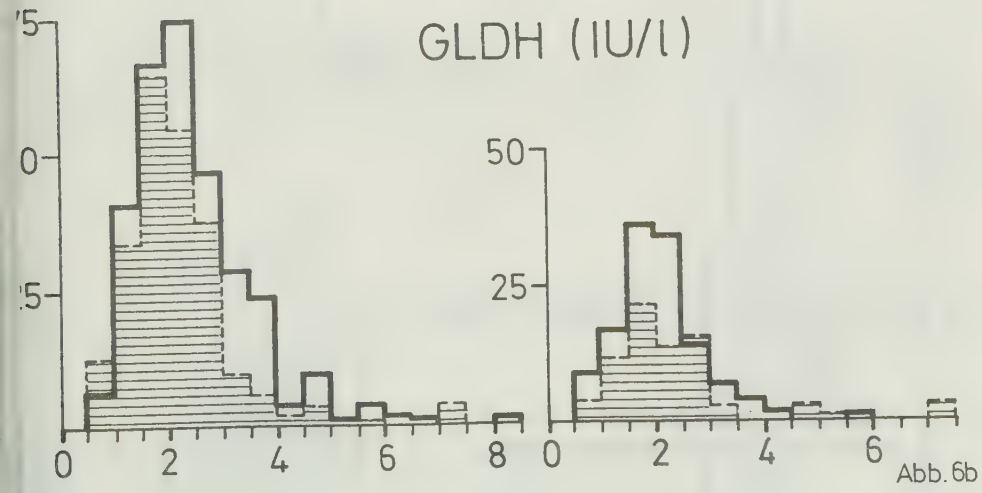

GLDH (IU/l)
'5
0
:5
0
2
4
6
8
50
25
0
2
4
6

Abb. 6b

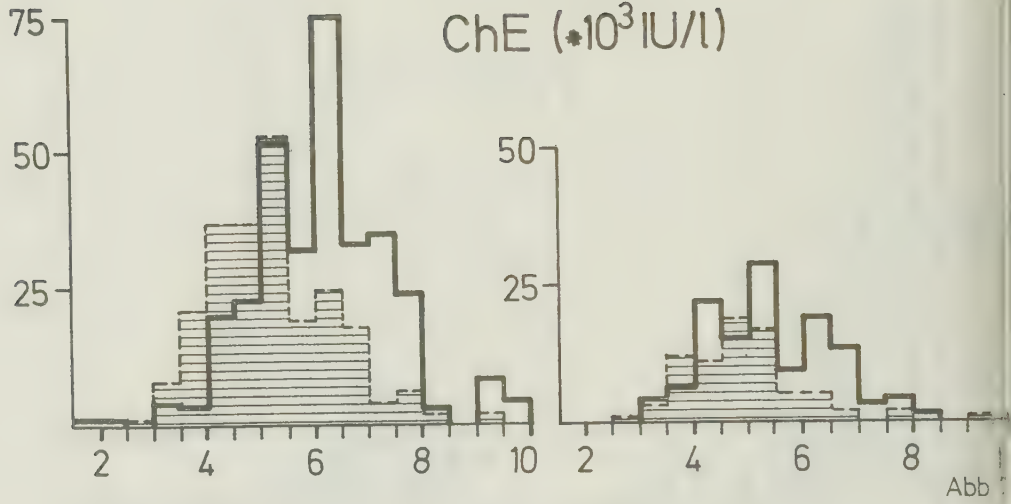

ChE (*10³ IU/l)
75
50
25
2
4
6
8
10
50
25
2
4
6
8

Abb.

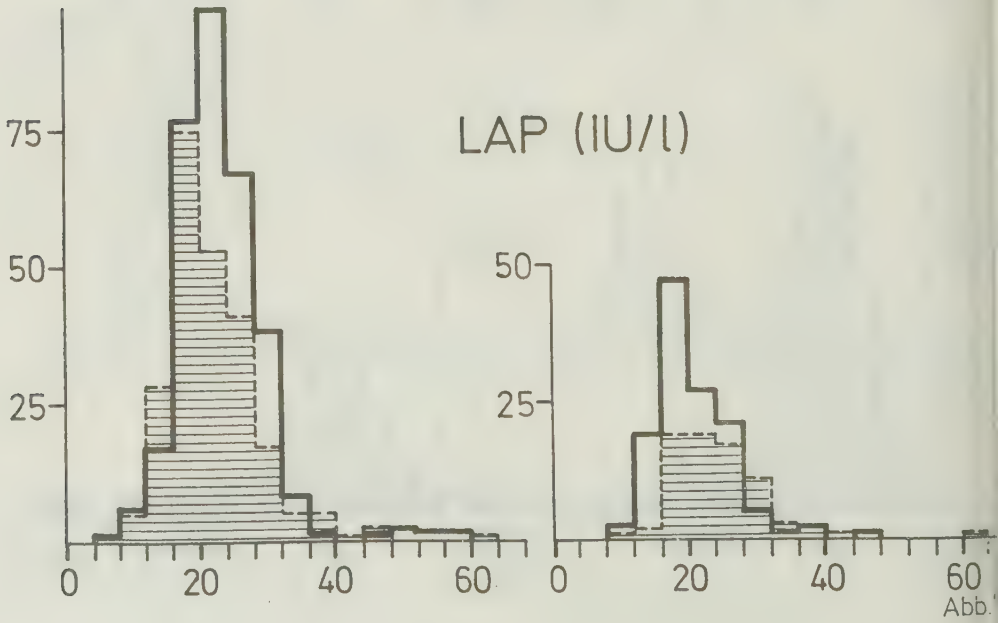

LAP (IU/l)
75
50
25
0
20
40
60
50
25
0
20
40
60

Abb.

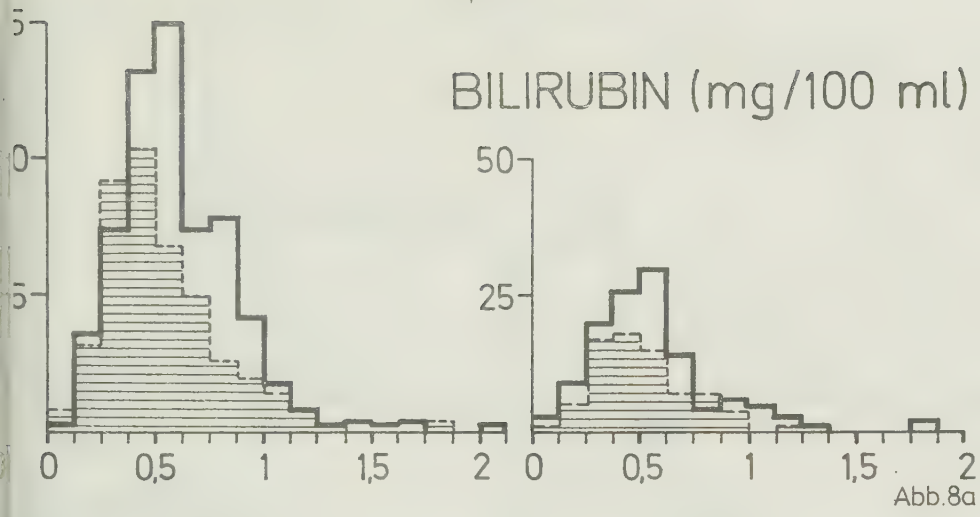


Abb. 8a

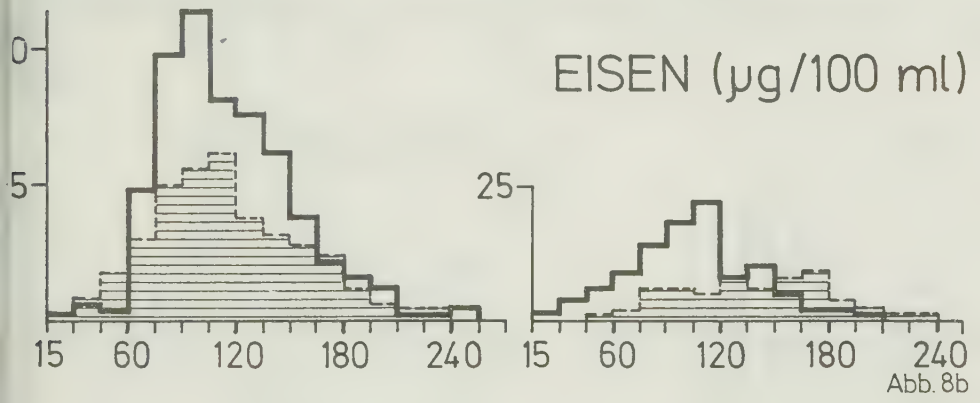


Abb. 8b

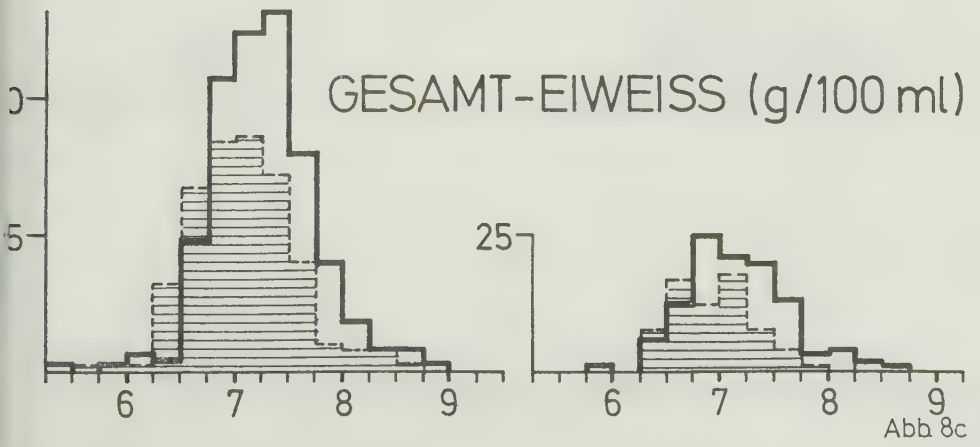


Abb. 8c

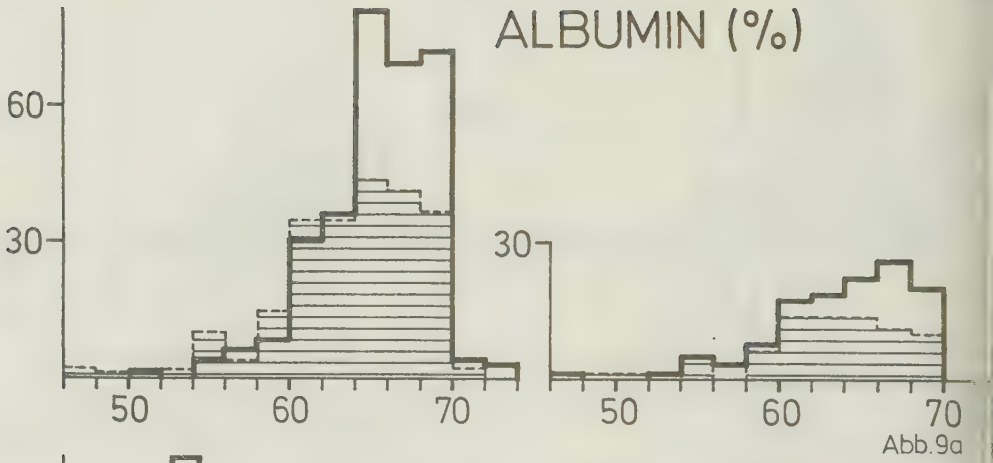

ALBUMIN (%)
60
30
50
60
70
30
50
60
70

Abb. 9a

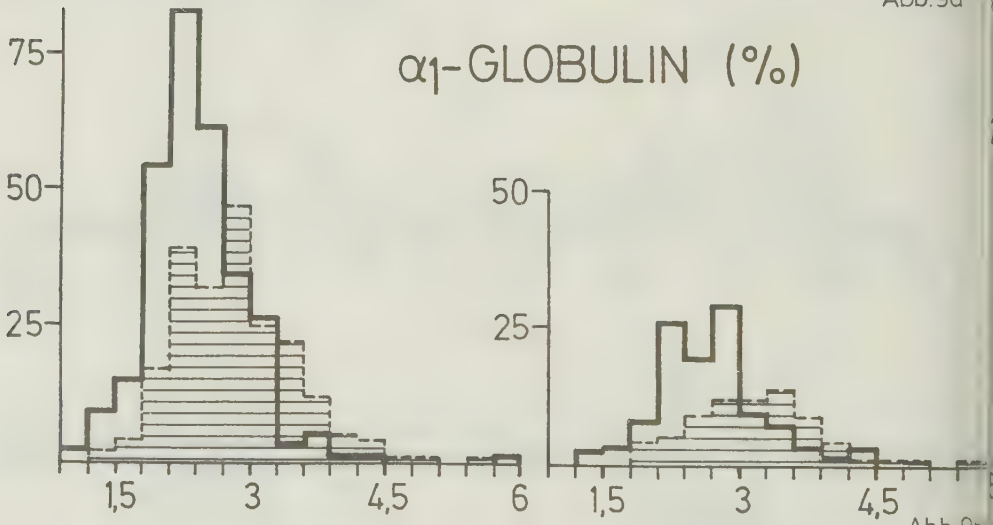

α1-GLOBULIN (%)
75
50
25
1,5
3
4,5
6
50
25
1,5
3
4,5

Abb. 9b

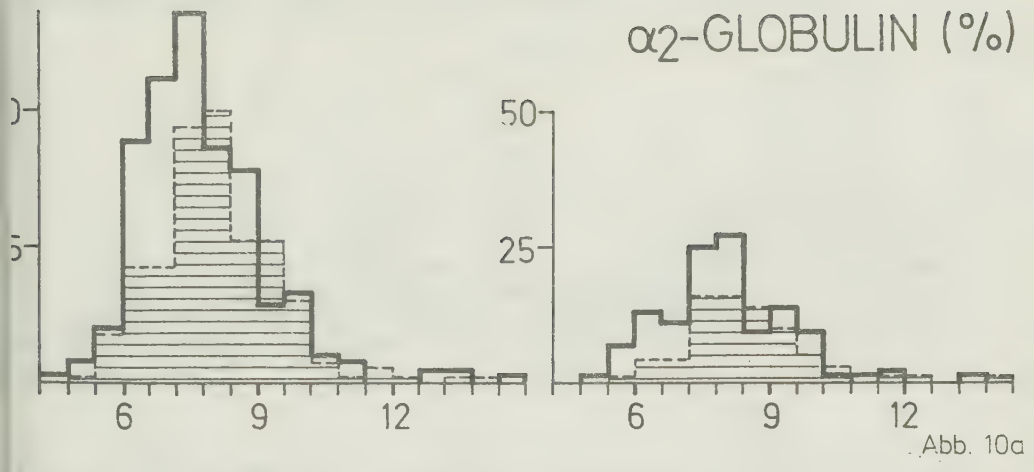


Abb. 10a

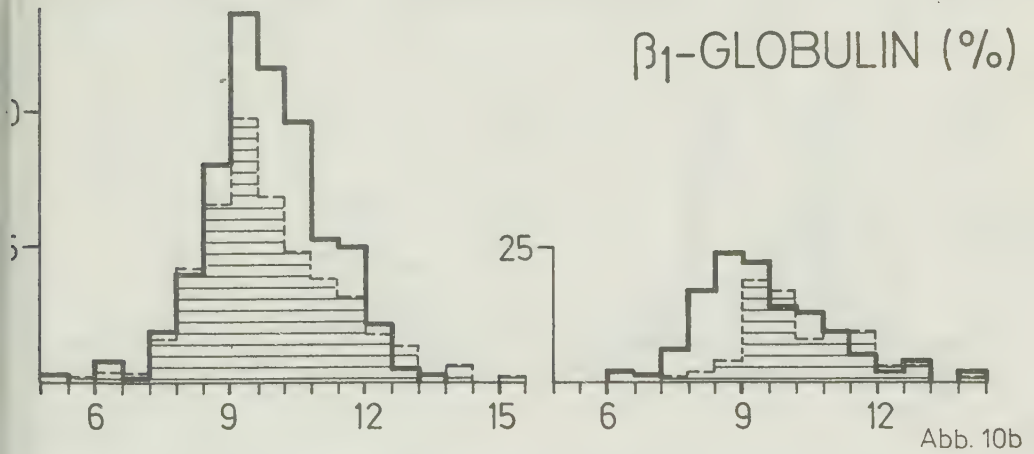


Abb. 10b

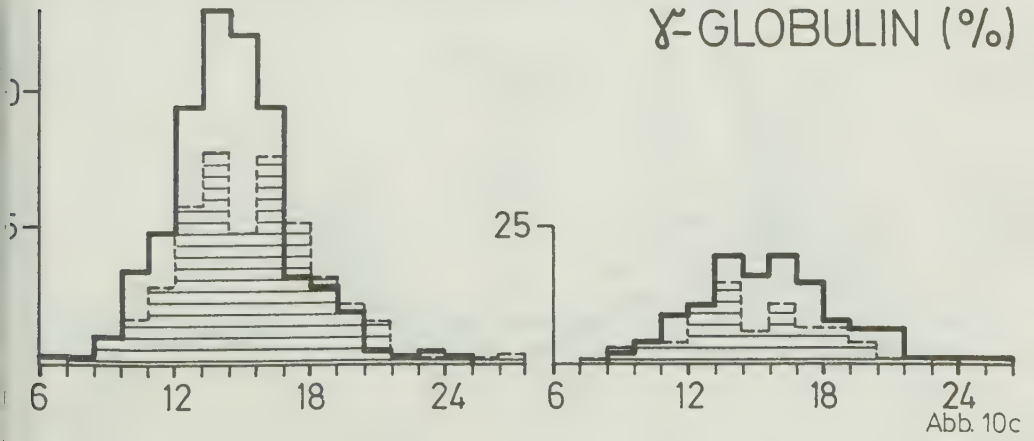


Abb. 10c

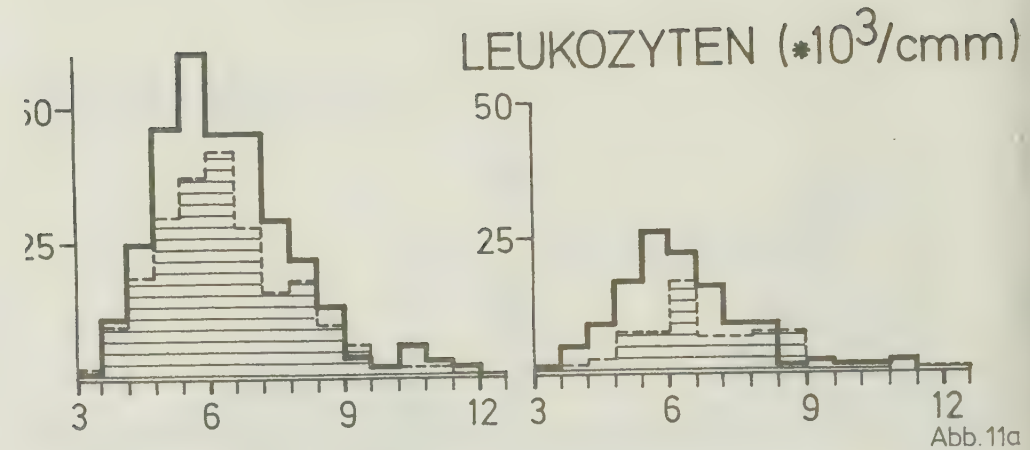


Abb. 11a

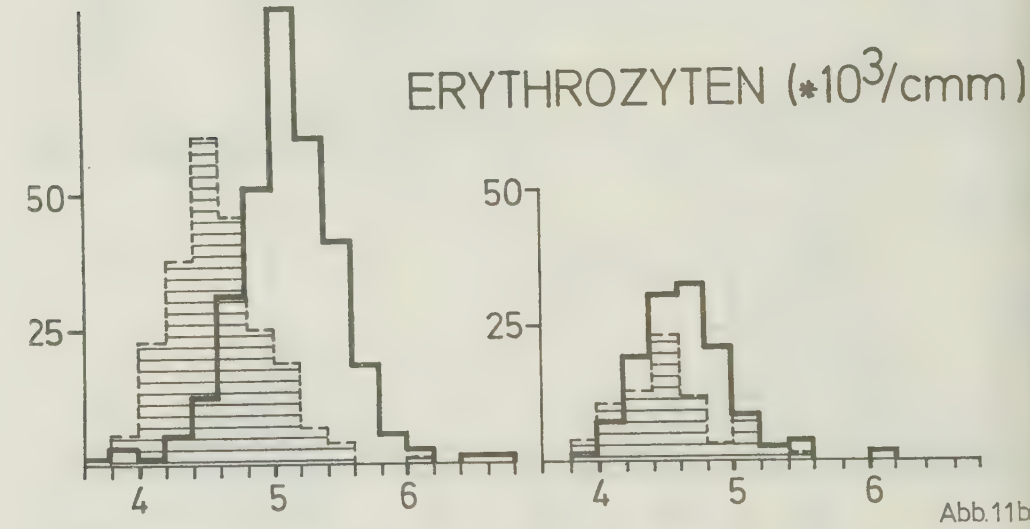


Abb. 11b

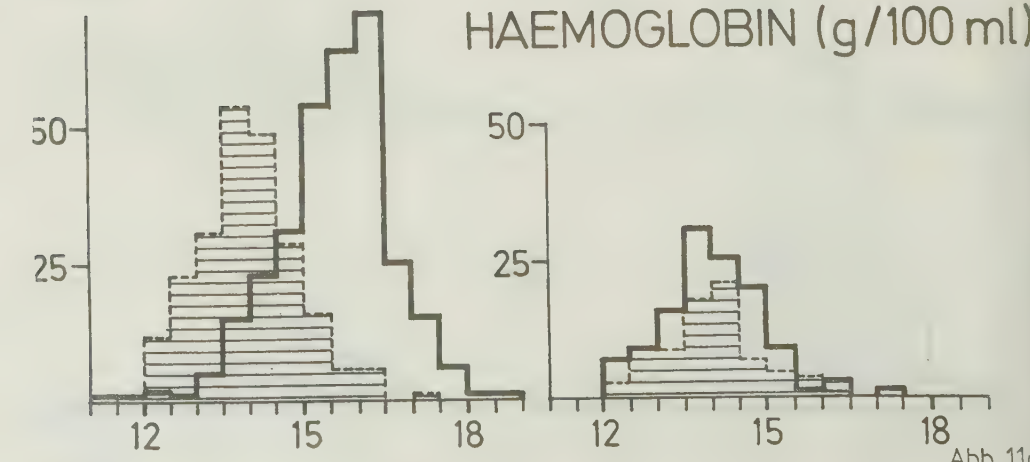


Abb. 11c

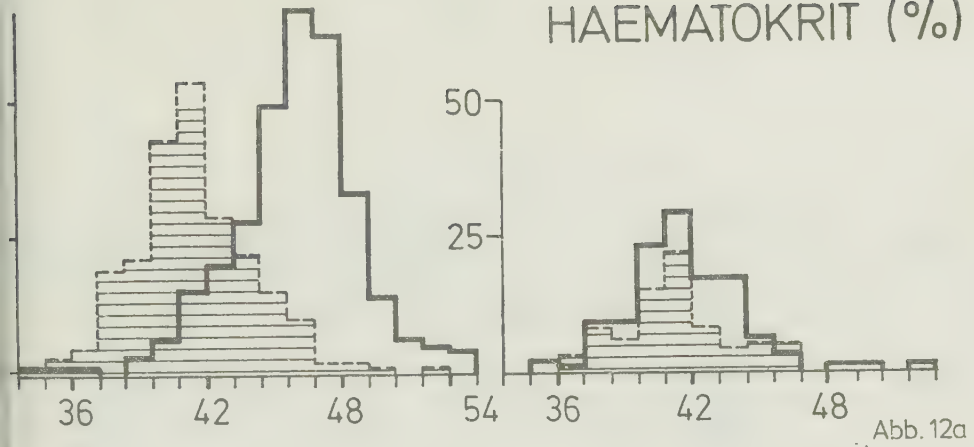


Abb. 12a

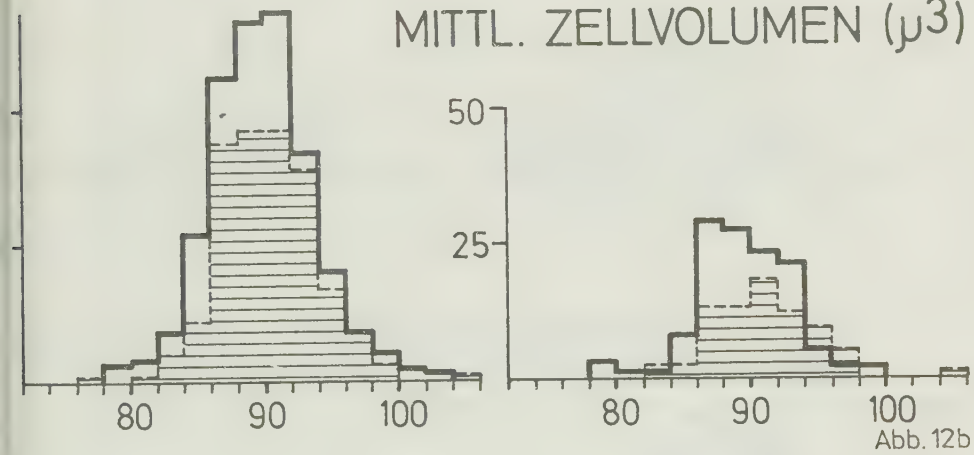


Abb. 12b

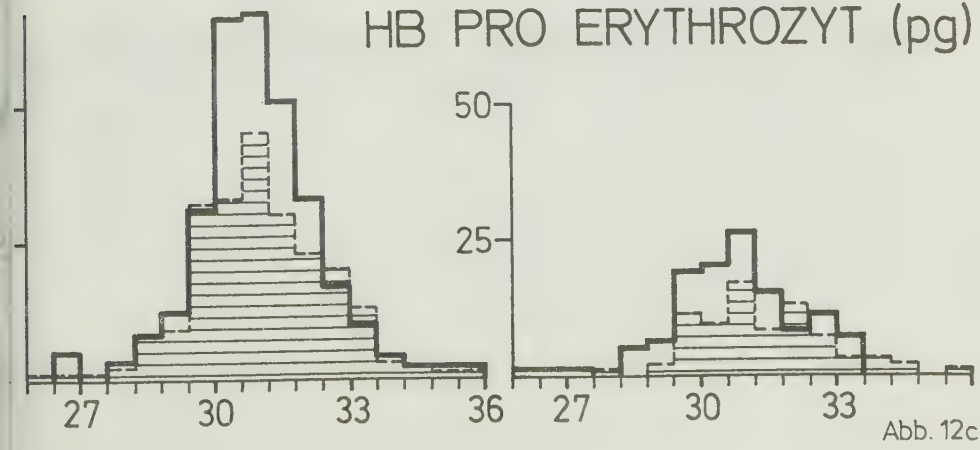


Abb. 12c

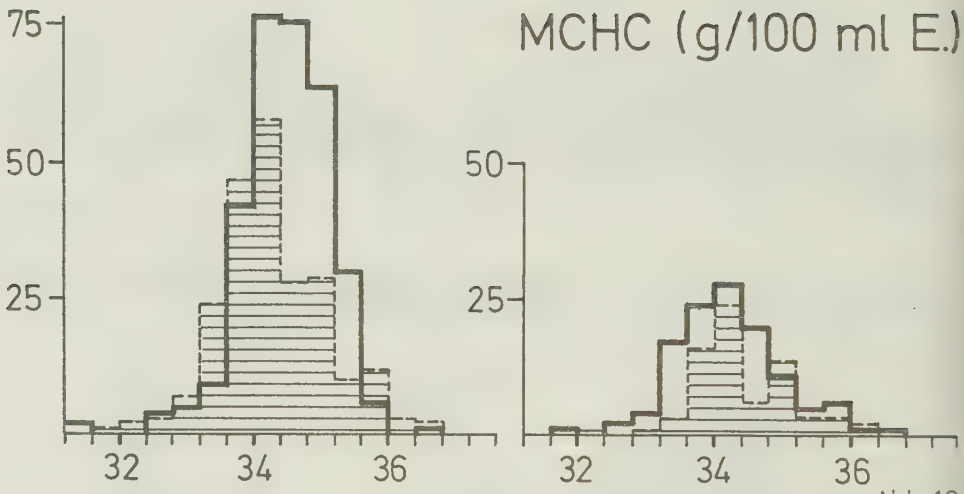


Abb. 13a

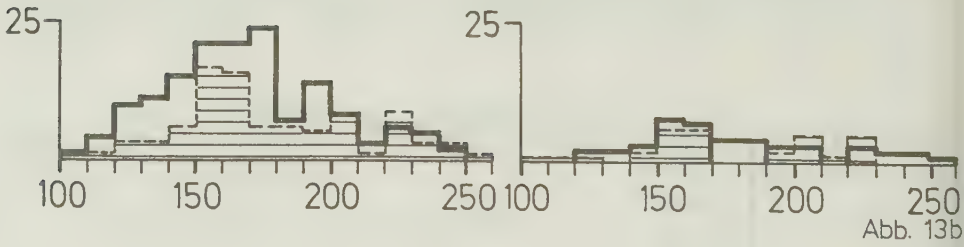


Abb. 13b

Legende zu Abbildung 14a - 14h

Summenhäufigkeiten und angenäherte Verteilungsfunktionen der Referenz-Enzymwerte getrennt für die drei Referenzgruppen: Männer (♂), Frauen ohne Einnahme von Ovulationshemmern (♀⁻) und Frauen mit Einnahme (♀⁺).

Auf der Abszisse sind die Aktivitäten in U/l und auf der Ordinate die Prozente von 0 - 100 der Summenhäufigkeiten abgetragen.

Bei hohen Fallzahlen wie in der Gruppe der Männer und ebenso bei hoher analytischer Auflösung zeigen die Summenhäufigkeiten deutlich geringere Unregelmäßigkeiten (Männer bei GOT, GPT, LDH und AP) als bei niedrigen Fallzahlen bzw. bei optischer Auswertung mit Bevorzugung glatter oder geradzahliger Werte (Frauen bei GlDH, CHE und LAP).

Bei geringeren Unregelmäßigkeiten zeigen die angenäherten Verteilungsfunktionen bessere Übereinstimmung mit den Summenhäufigkeiten.

Abb. 14a GOT
Abb. 14b GPT
Abb. 14c LDH
Abb. 14d AP
Abb. 14e γ-GT
Abb. 14f GlDH
Abb. 14g CHE
Abb. 14h LAP

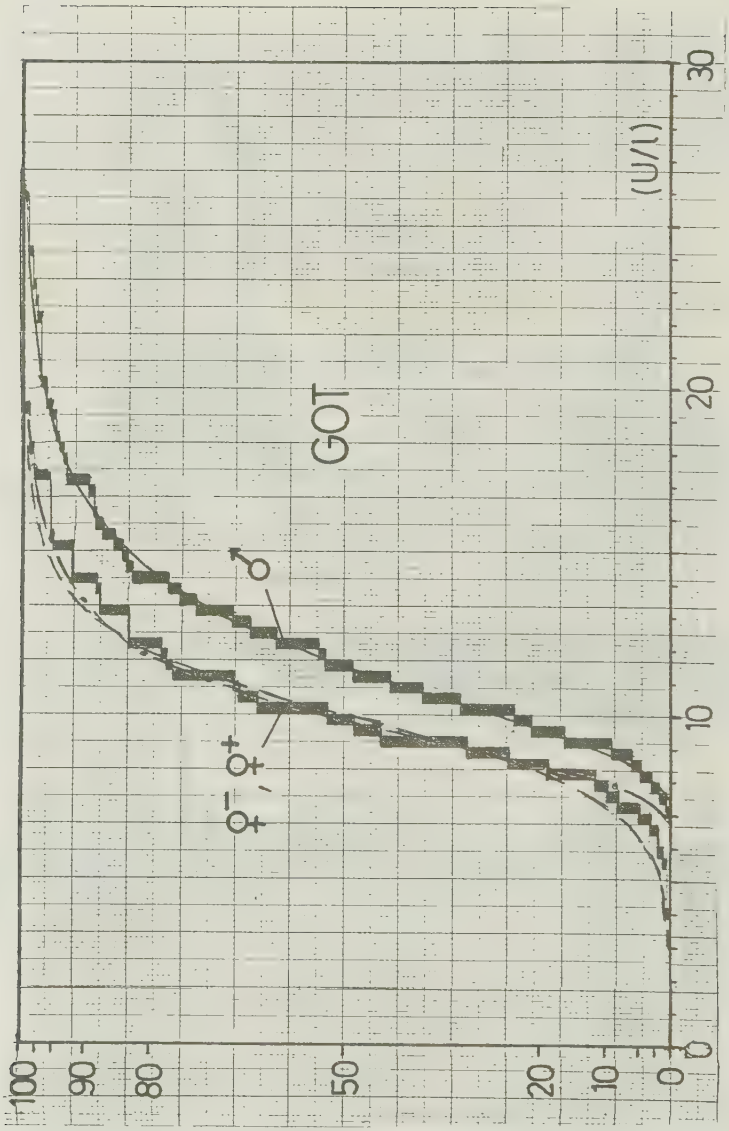


Abb. 14a

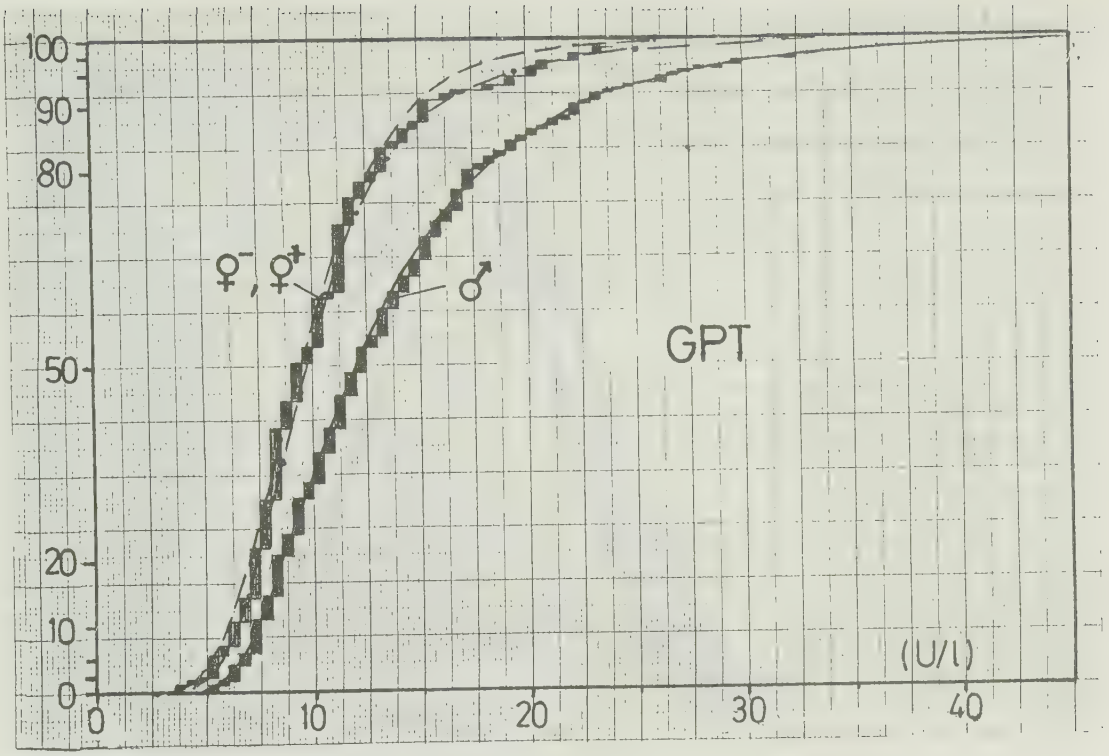


Abb. 14b

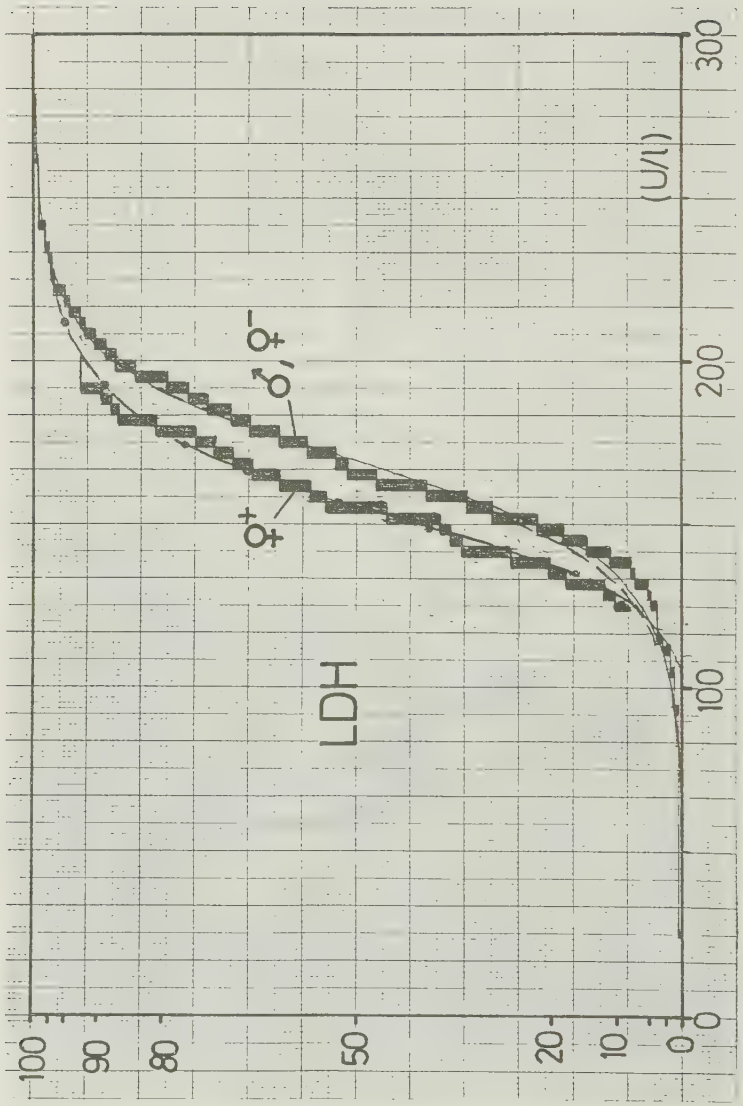


Abb. 14c

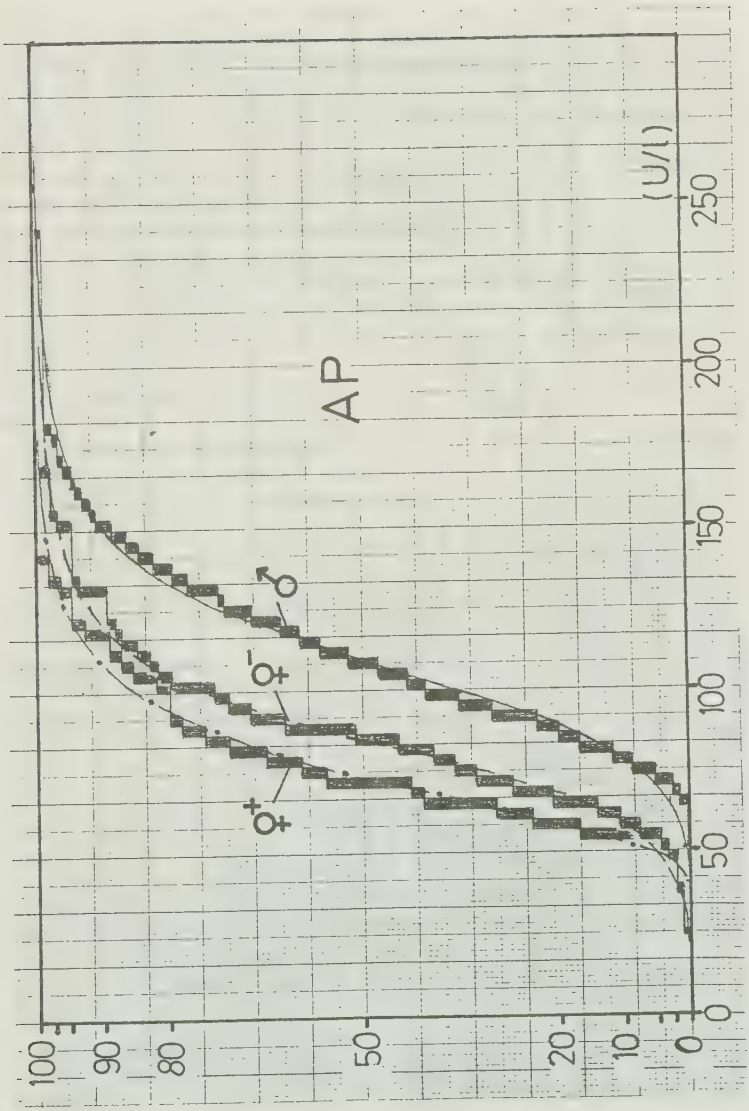


Abb. 14d

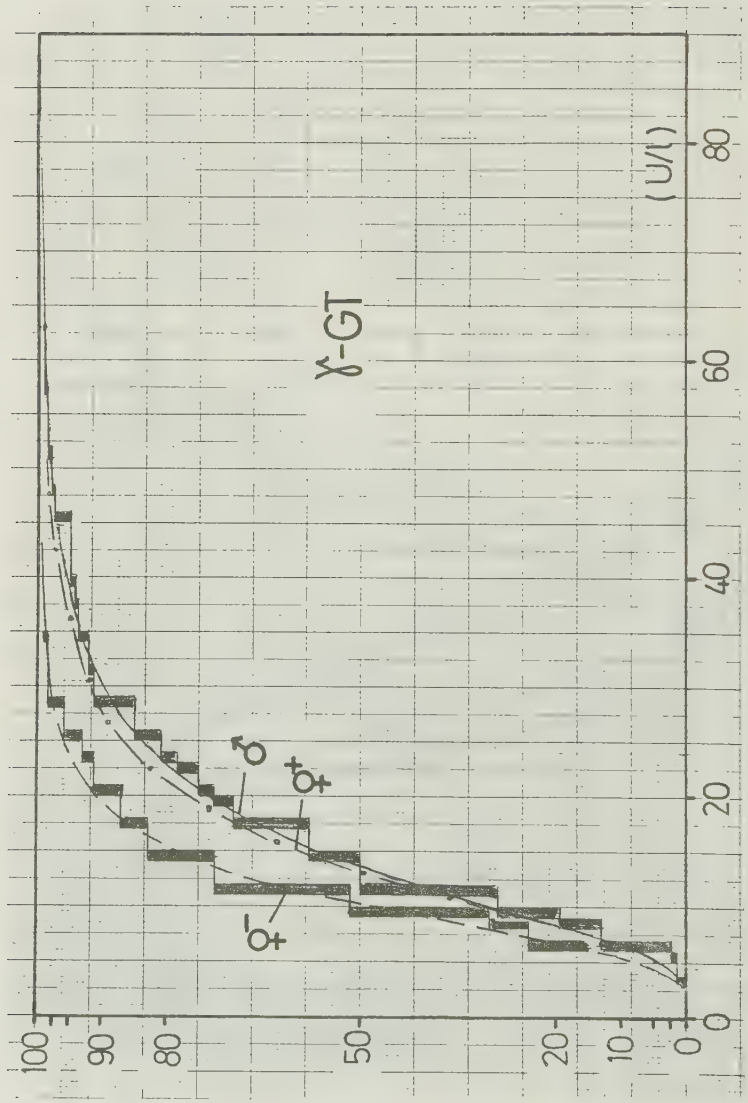


Abb. 14e

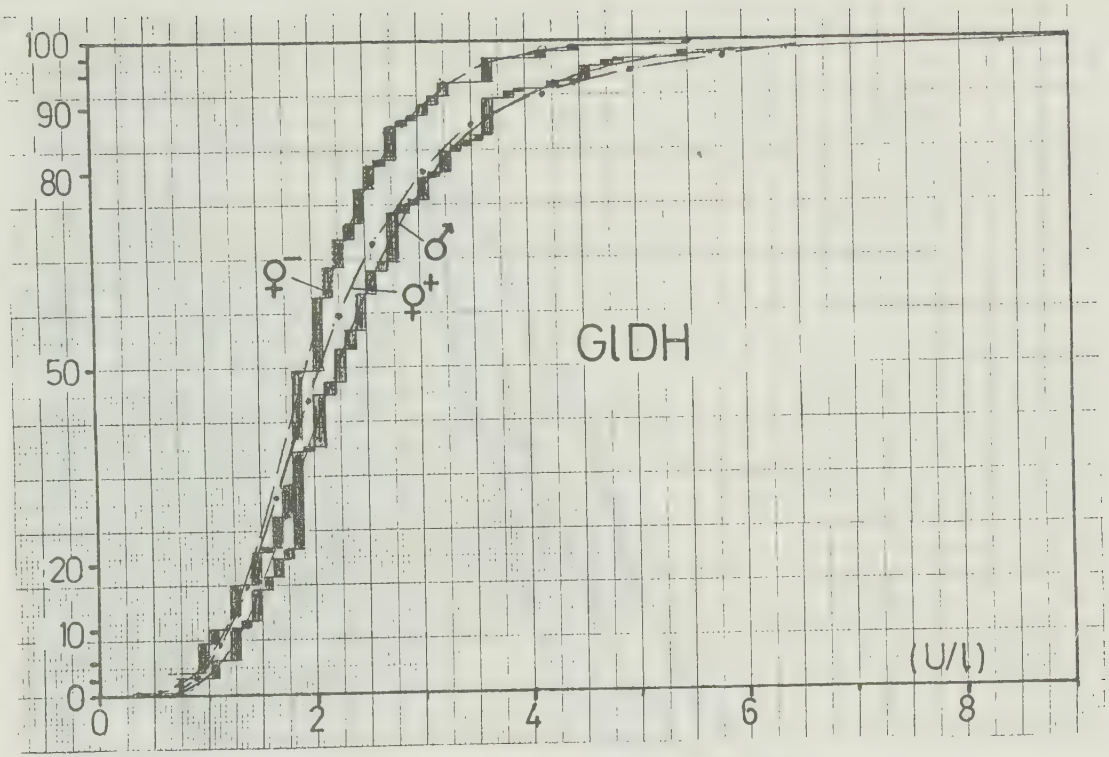


Abb. 14f

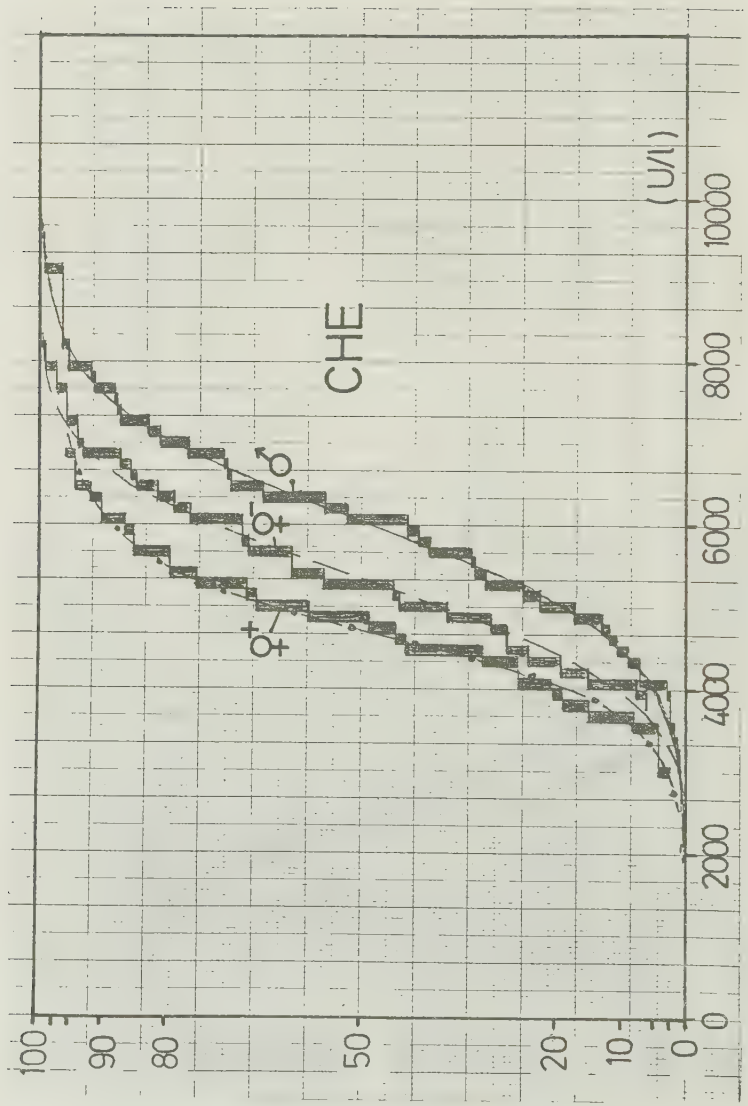


Abb. 14g

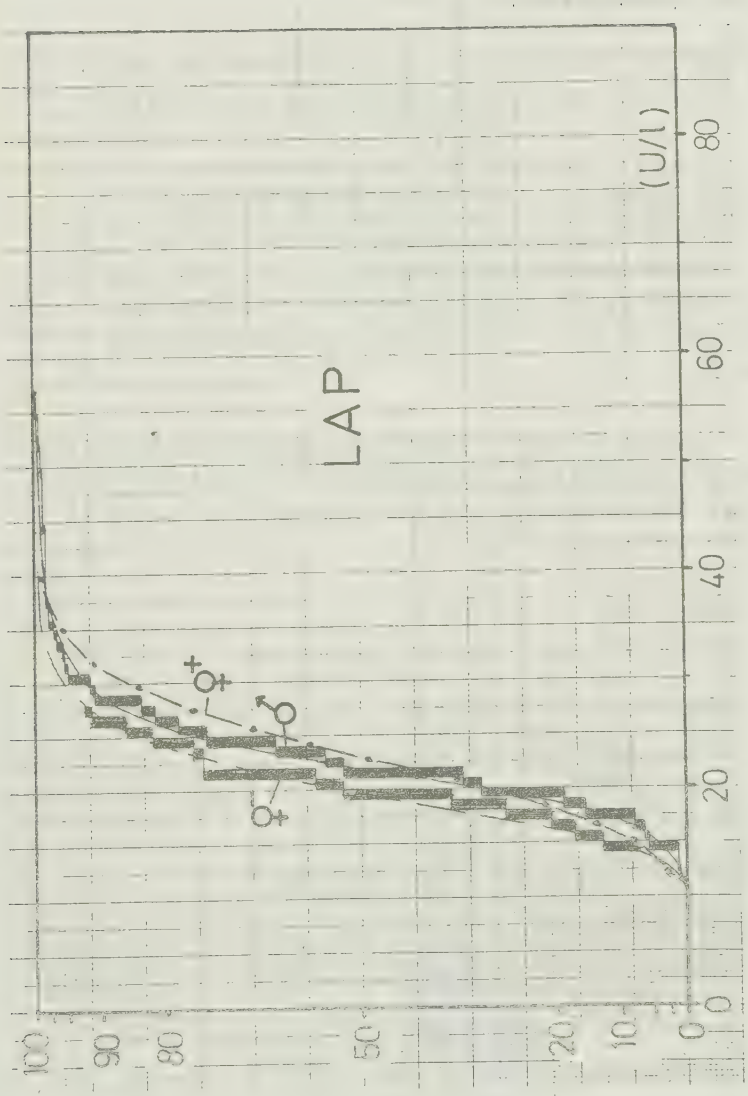


Abb. 14h

Legende zu Abbildung 15a - 22c

Verteilung der Referenz-Enzymwerte aufgetragen über dem Lebensalter und über dem relativen Körpergewicht.

Die 50%-Linie (====) und die 5%- und 95%-Linie (---- unterhalb bzw. ---- oberhalb der 50%-Linie) sind durch Regression geschätzte Linien. Bei den über dem Lebensalter aufgetragenen Werten wurde die parabolische Regression, bei den über dem Relativgewicht aufgetragenen Werten die lineare Regression verwendet.

Die GPT- und γ-GT-Werte steigen bei der Gruppe der Männer mit dem Relativgewicht und mittelbar dadurch auch mit dem Lebensalter an. Die LAP-Werte nehmen mit dem Lebensalter ab.

Abb. 15a-c GOT
Abb. 16a-c GPT
Abb. 17a-c LDH
Abb. 18a-c AP
Abb. 19a-c γ-GT
Abb. 20a-c GlDH
Abb. 21a-c CHE
Abb. 22a-c LAP

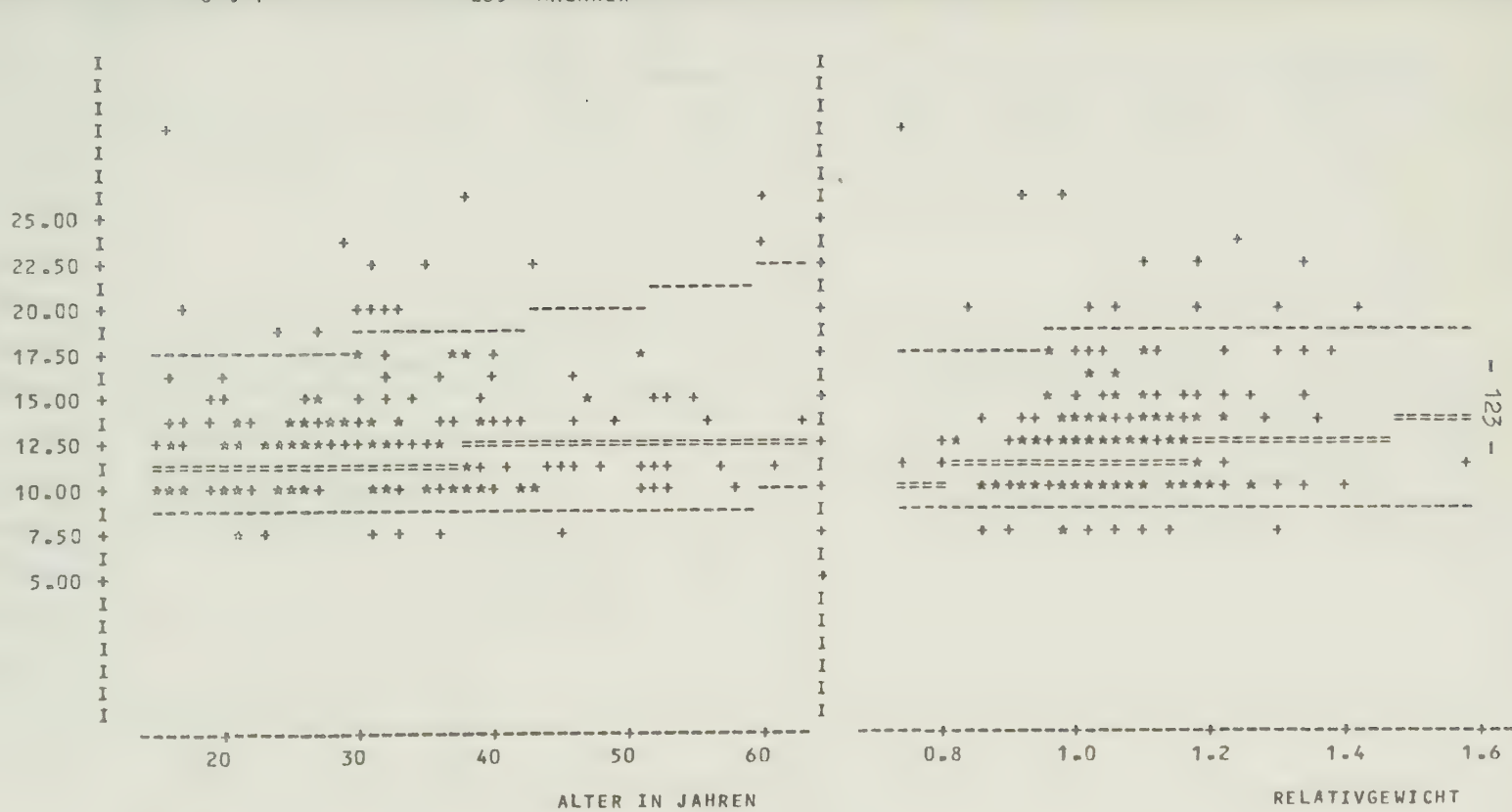

G O T
285 MAENNER
25.00
22.50
20.00
17.50
15.00
12.50
10.00
7.50
5.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT
123

Abb. 15a

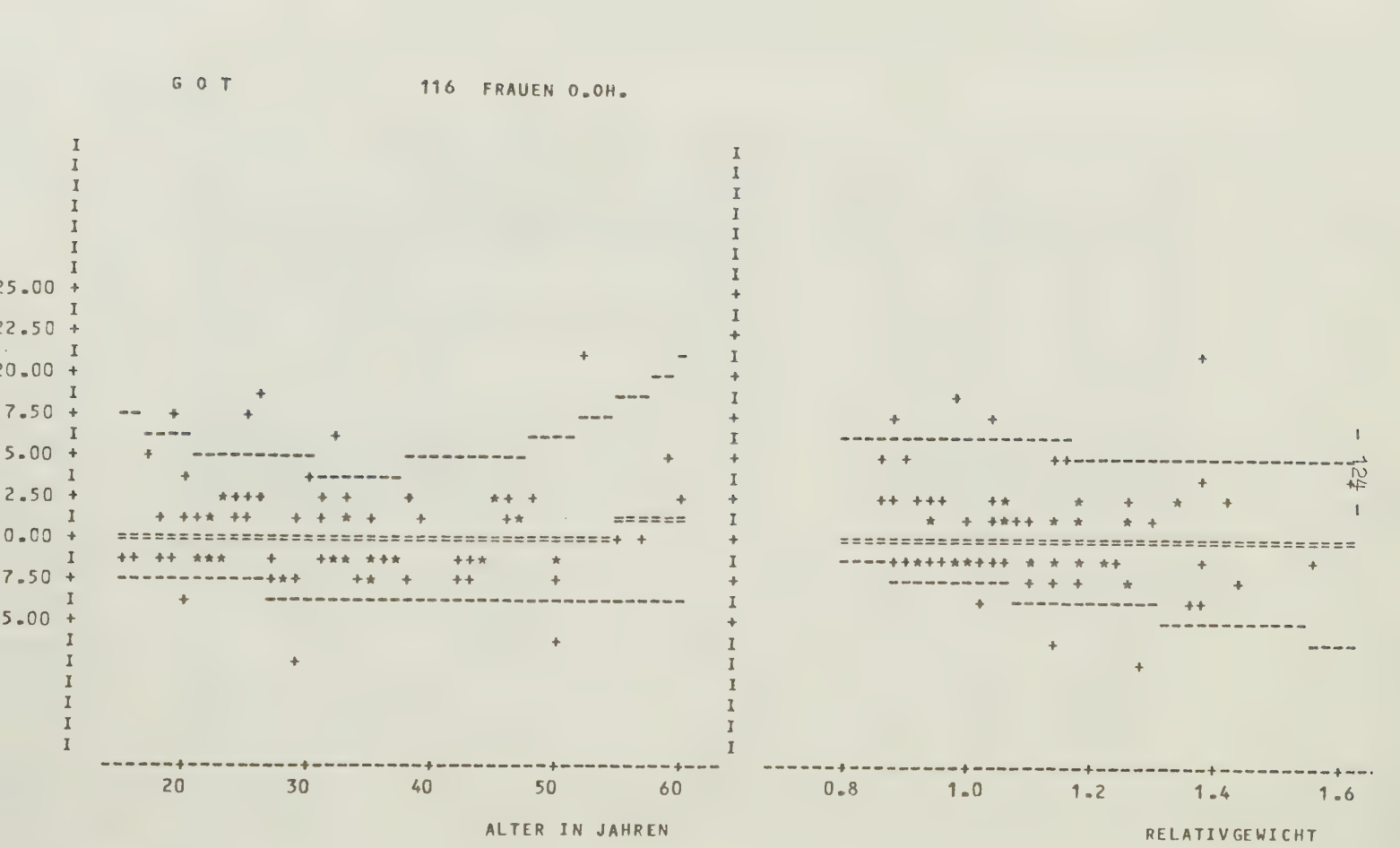

G O T
116 FRAUEN O.OH.
25.00
22.50
20.00
17.50
15.00
12.50
10.00
7.50
5.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT
124

Abb. 15b

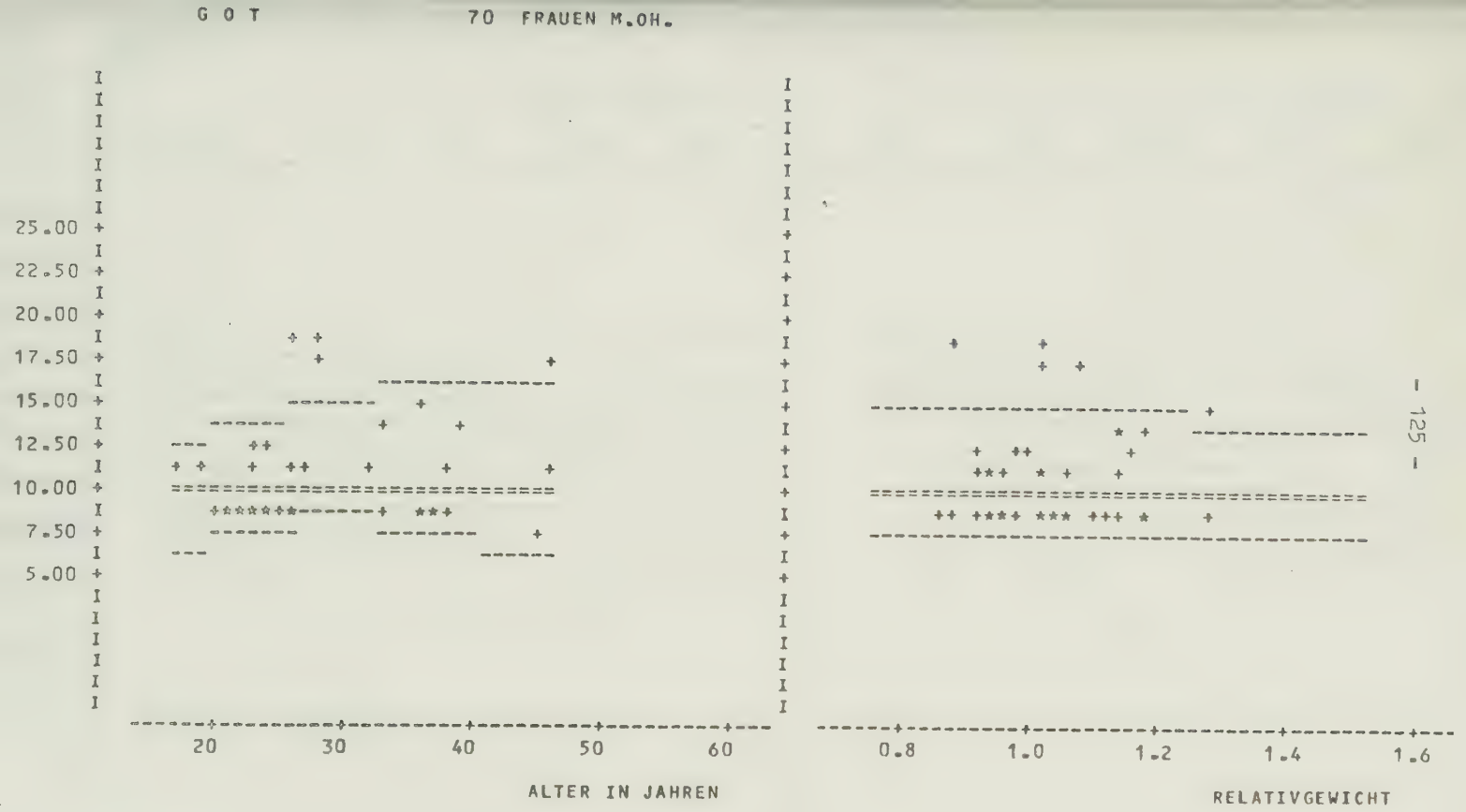

G O T
70 FRAUEN M.OH.
25.00
22.50
20.00
17.50
15.00
12.50
10.00
7.50
5.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 15c

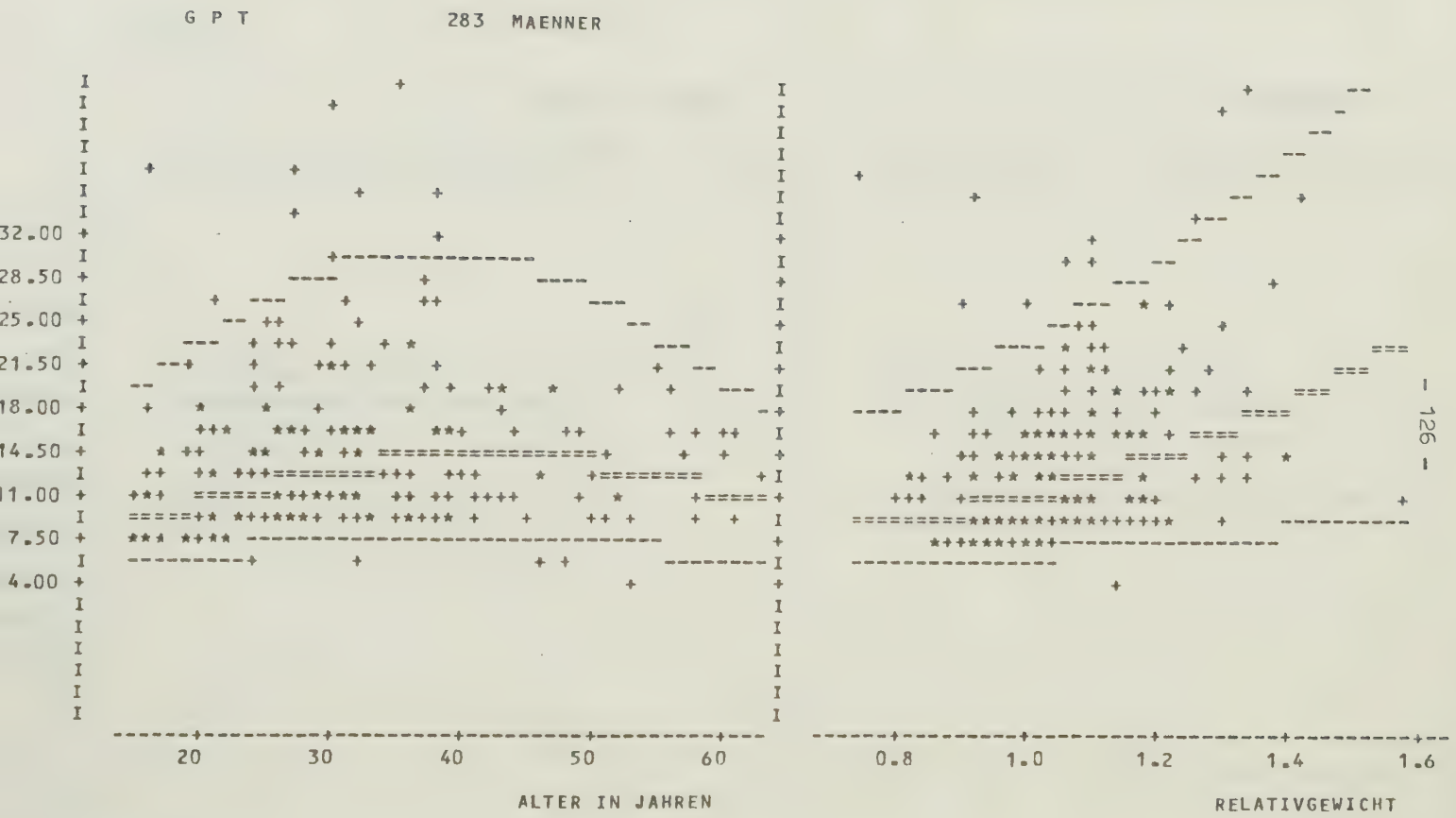

G P T
283 MAENNER
32.00
28.50
25.00
21.50
18.00
14.50
11.00
7.50
4.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 16a

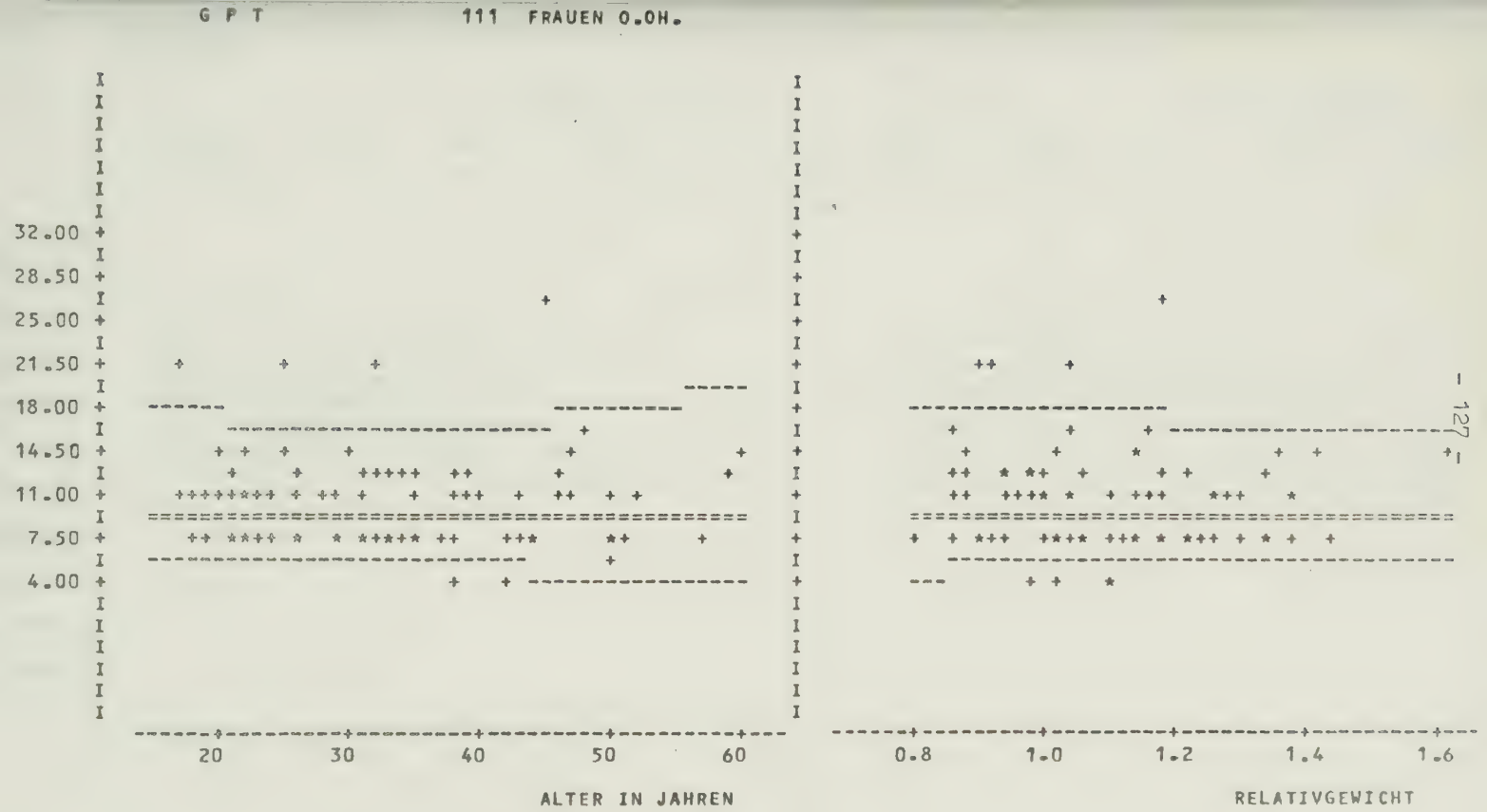

G P T
111 FRAUEN O.OH.
32.00
28.50
25.00
21.50
18.00
14.50
11.00
7.50
4.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 16b

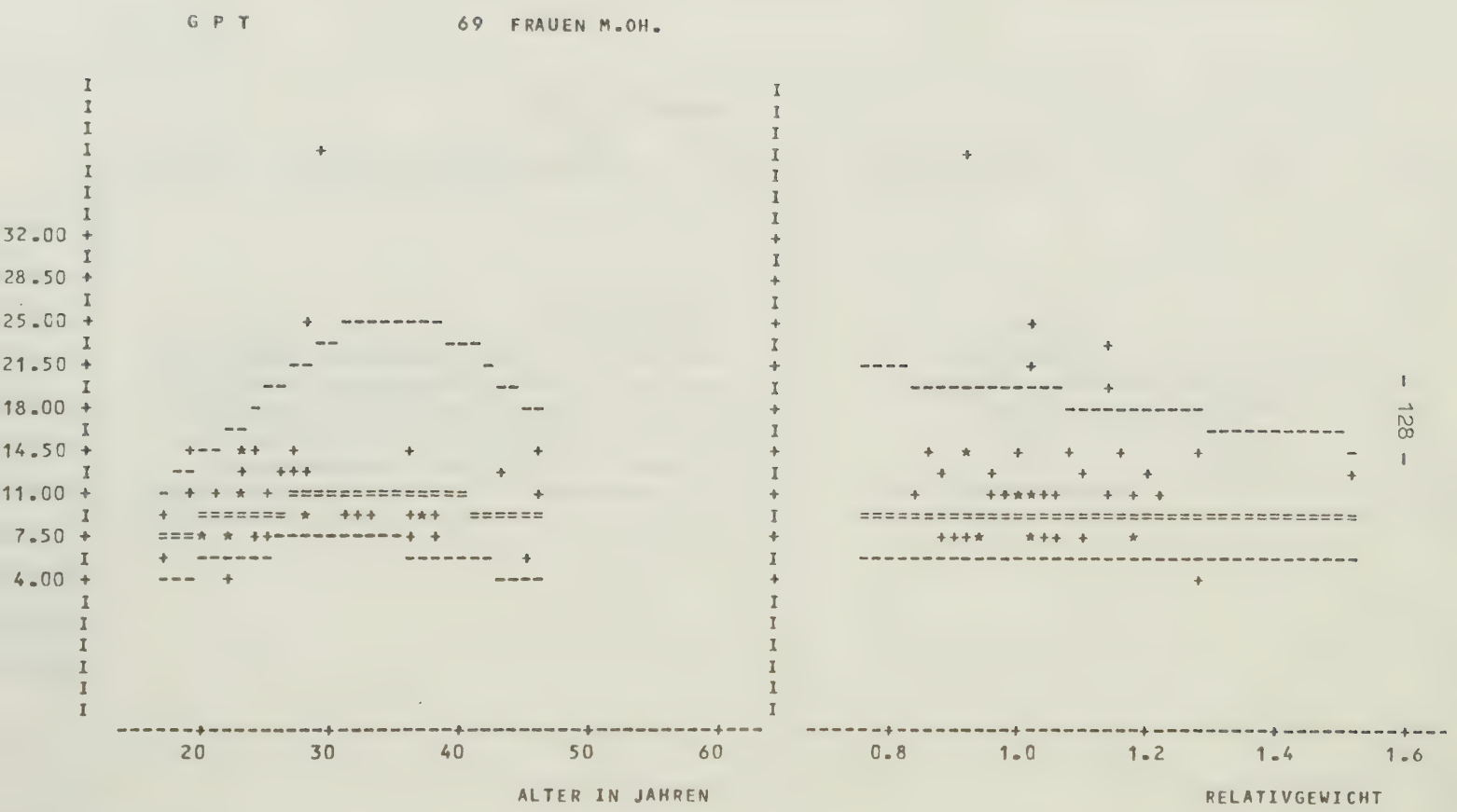

G P T
69 FRAUEN M.OH.
32.00
28.50
25.00
21.50
18.00
14.50
11.00
7.50
4.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 16c

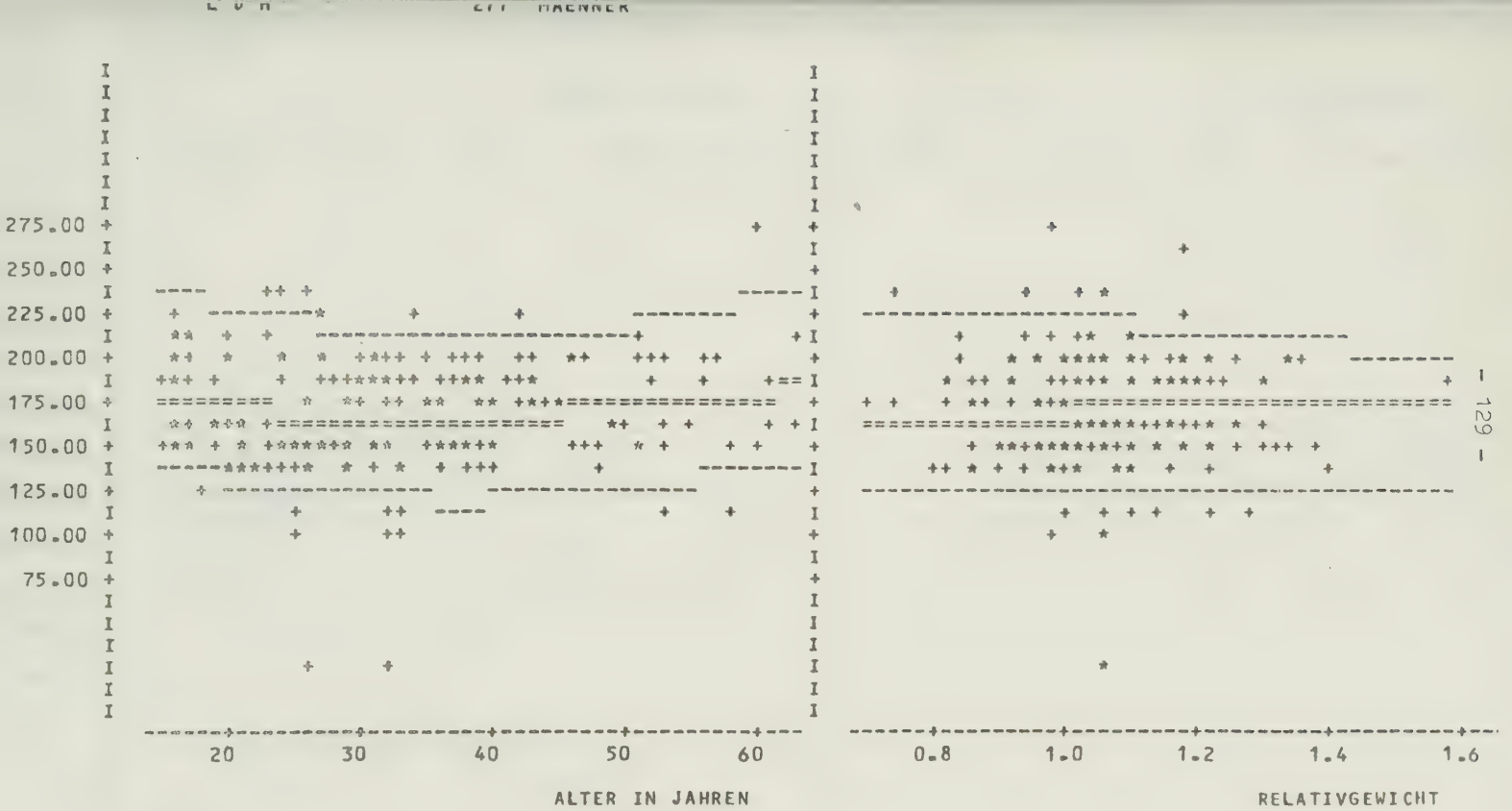

275.00
250.00
225.00
200.00
175.00
150.00
125.00
100.00
75.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 17a

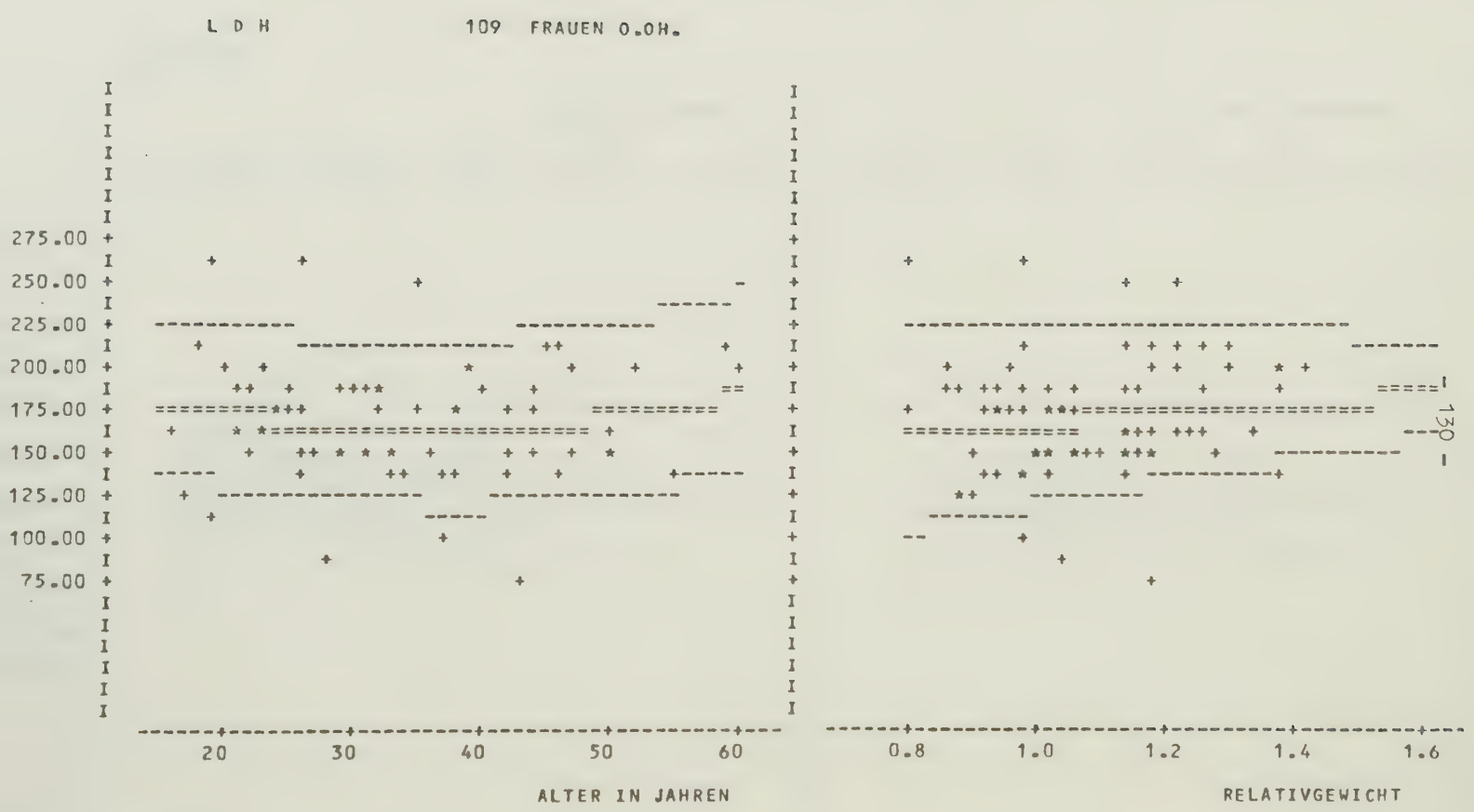

L D H
109 FRAUEN O.OH.
275.00
250.00
225.00
200.00
175.00
150.00
125.00
100.00
75.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT
130

Abb. 17b

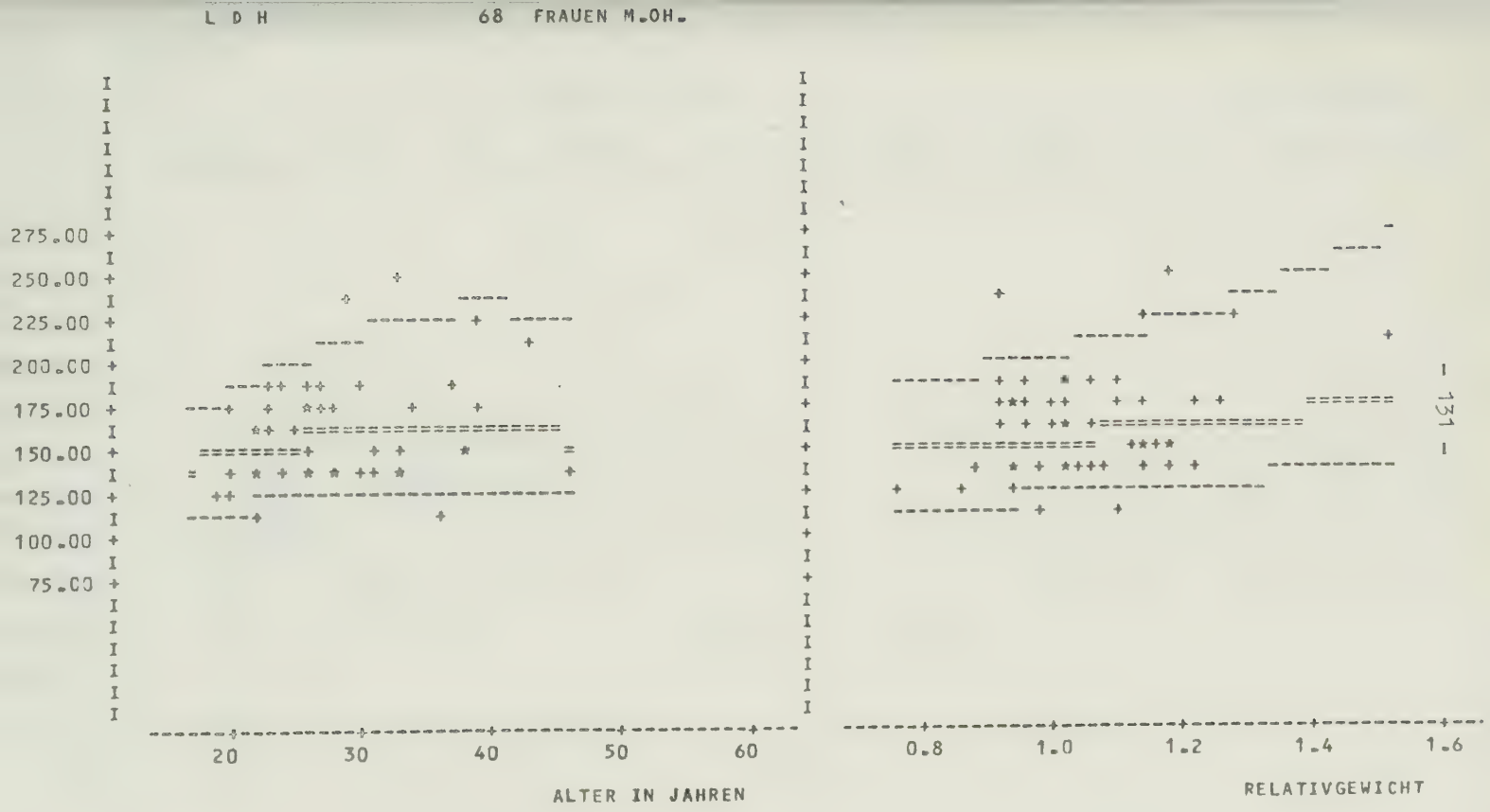

L D H 68 FRAUEN M.OH.
275.00
250.00
225.00
200.00
175.00
150.00
125.00
100.00
75.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT
131

Abb. 17c

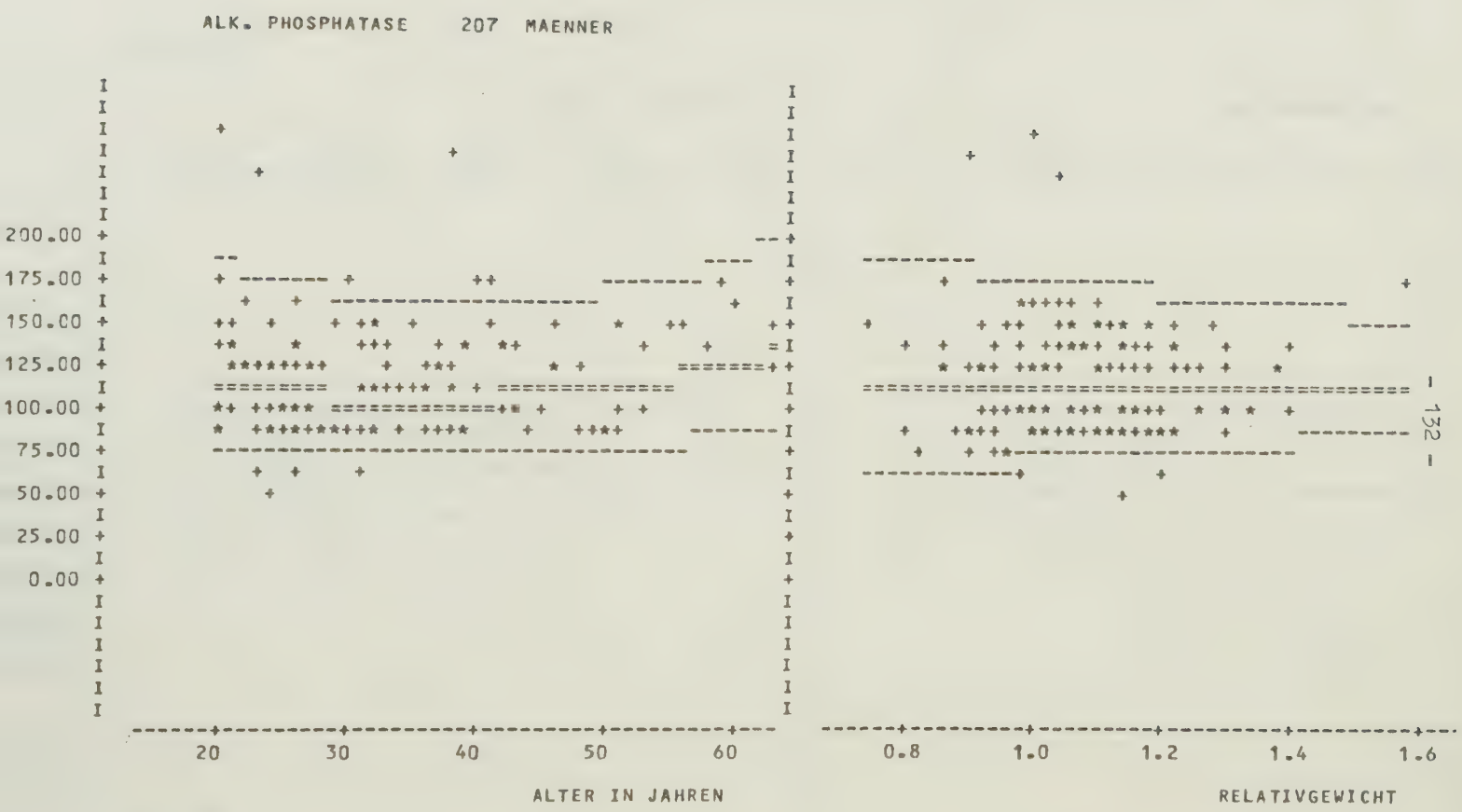

ALK. PHOSPHATASE 207 MAENNER
200.00
175.00
150.00
125.00
100.00
75.00
50.00
25.00
0.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 18a

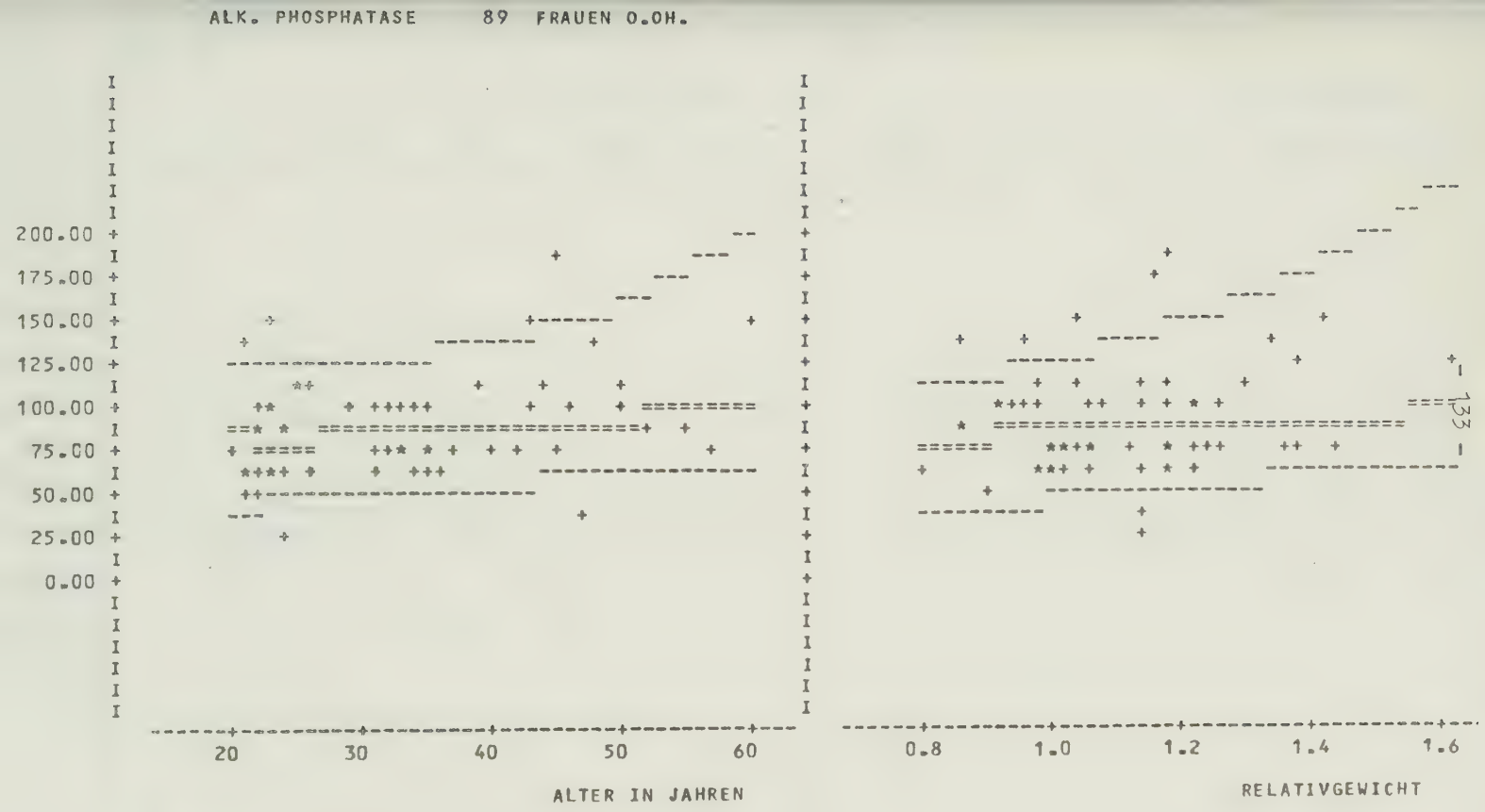

ALK. PHOSPHATASE 89 FRAUEN O.OH.
200.00
175.00
150.00
125.00
100.00
75.00
50.00
25.00
0.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 18b

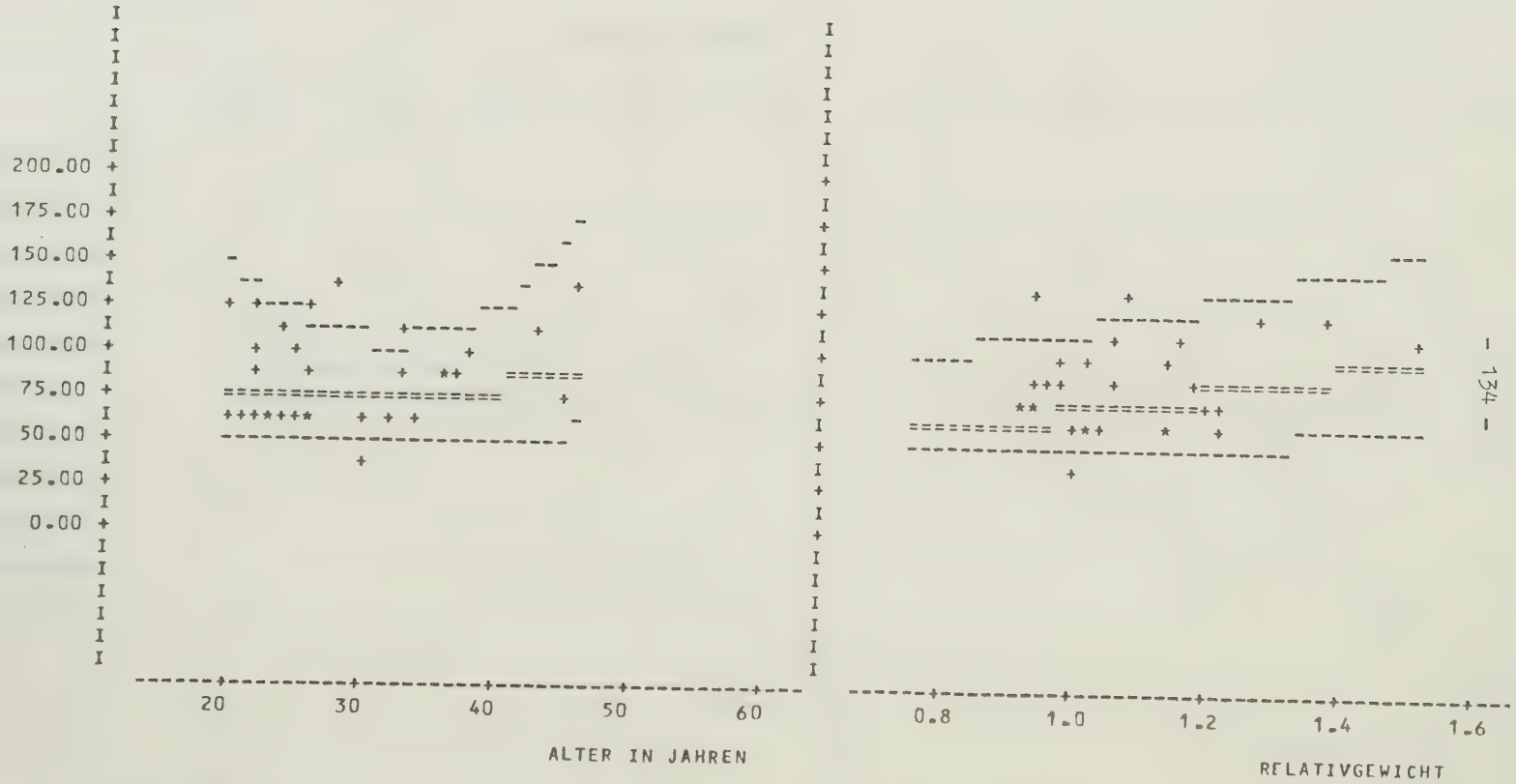

ALK. PHOSPHATASE 54 FRAUEN M.OH.
200.00
175.00
150.00
125.00
100.00
75.00
50.00
25.00
0.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 18c

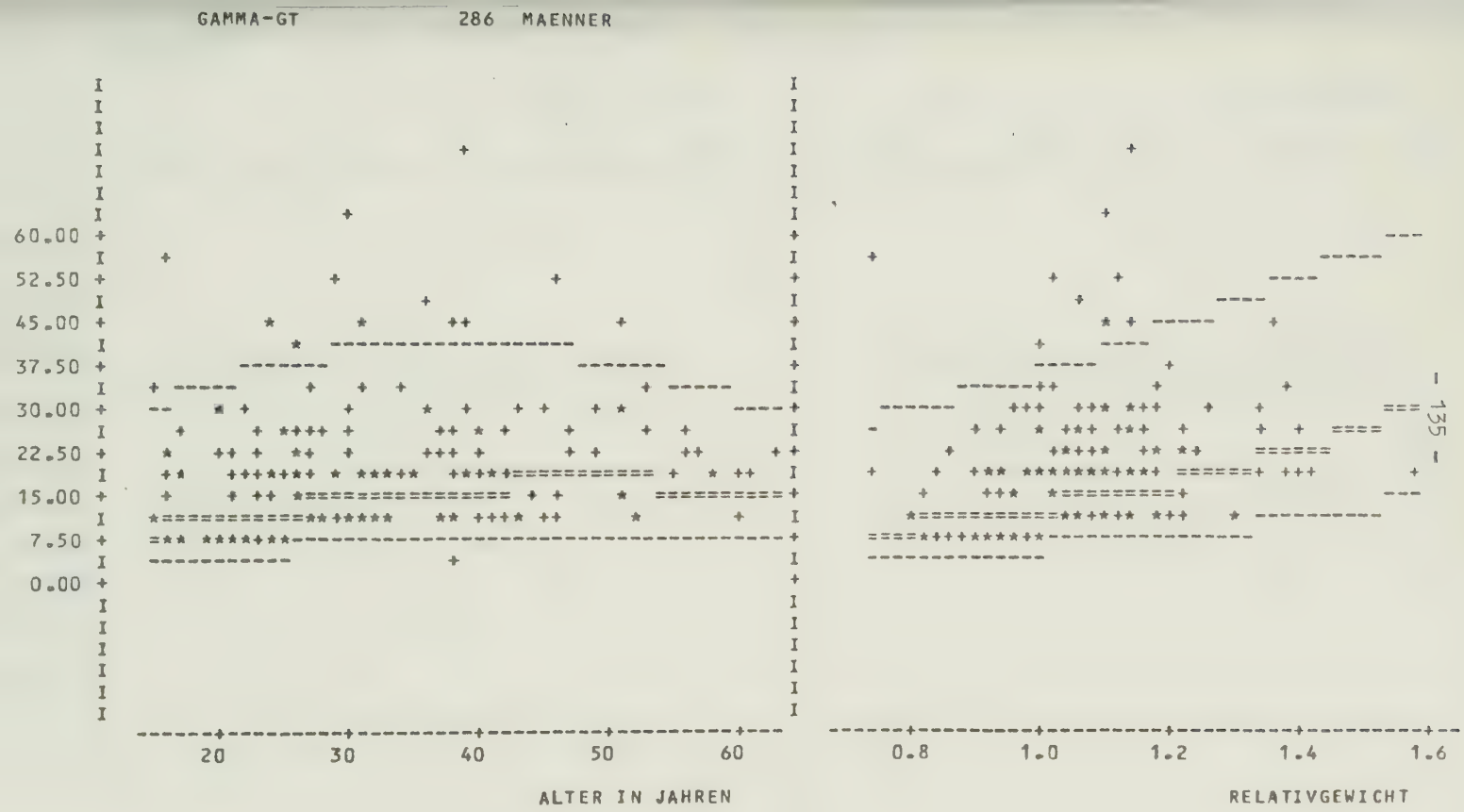

GAMMA-GT 286 MAENNER
60.00
52.50
45.00
37.50
30.00
22.50
15.00
7.50
0.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT
135

Abb. 19a

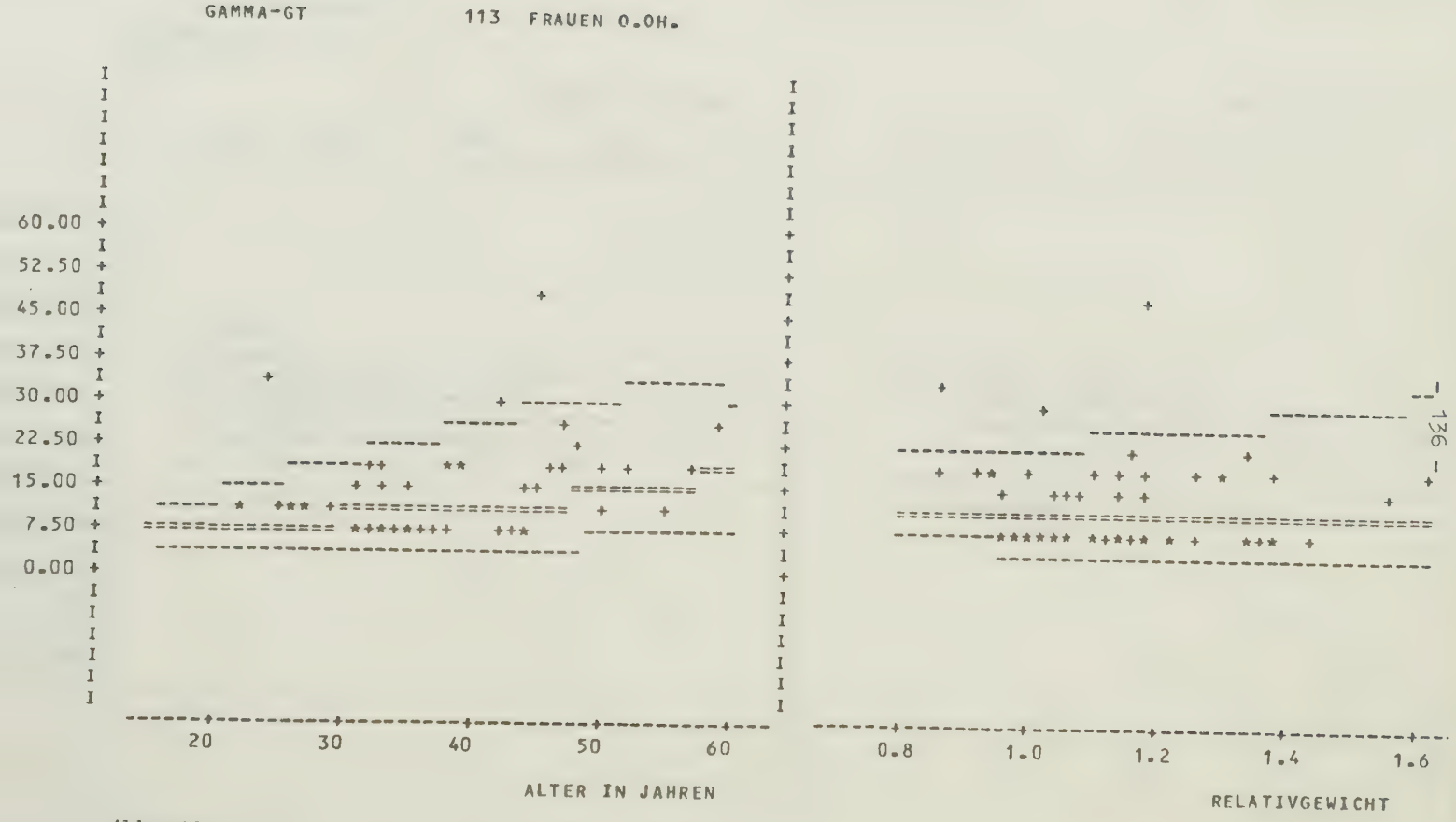

GAMMA-GT
113 FRAUEN O.OH.
60.00
52.50
45.00
37.50
30.00
22.50
15.00
7.50
0.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT
136

Abb. 19b

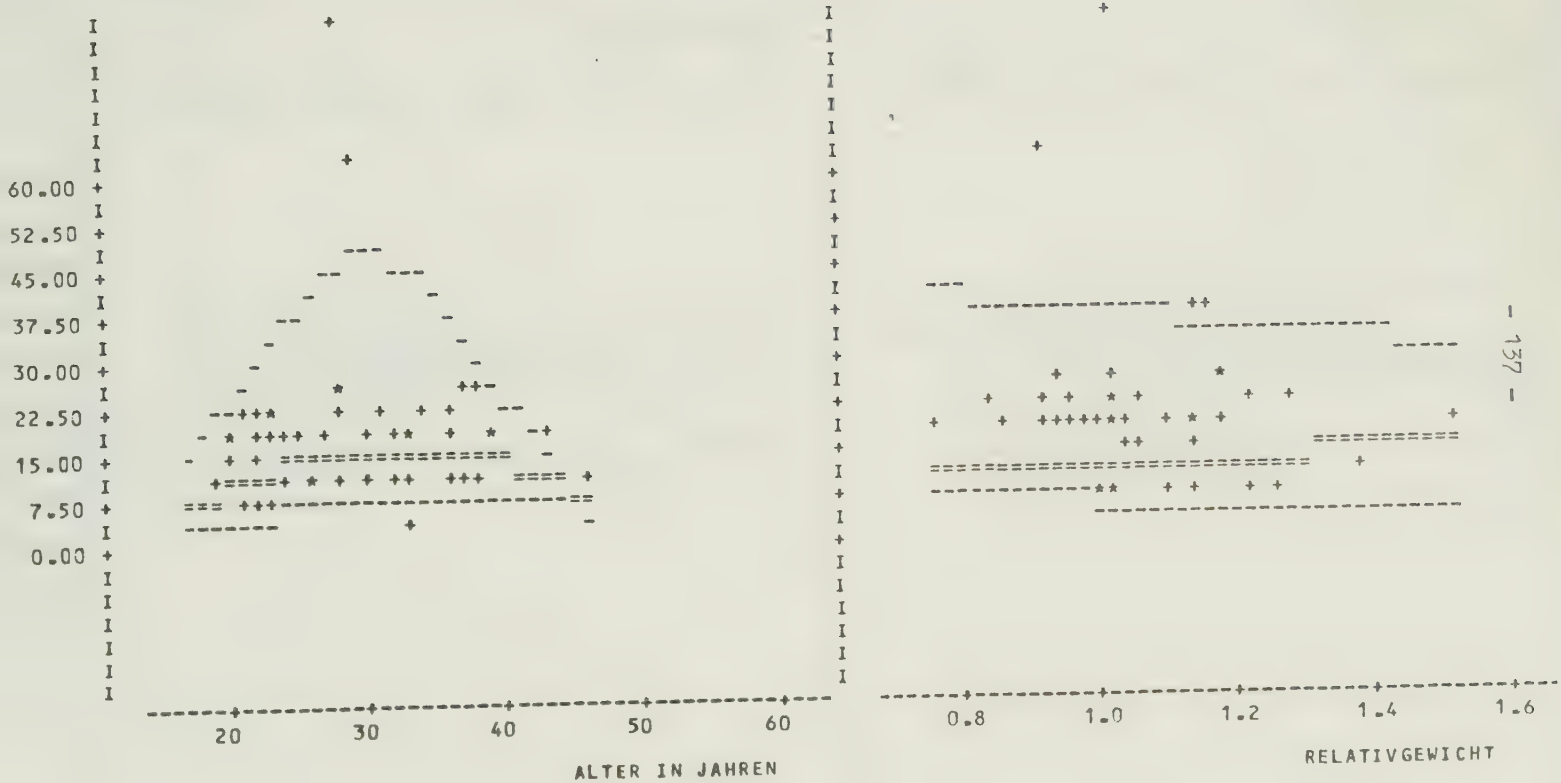

GAMMA-GT
71 FRAUEN M.OH.
60.00
52.50
45.00
37.50
30.00
22.50
15.00
7.50
0.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 19c

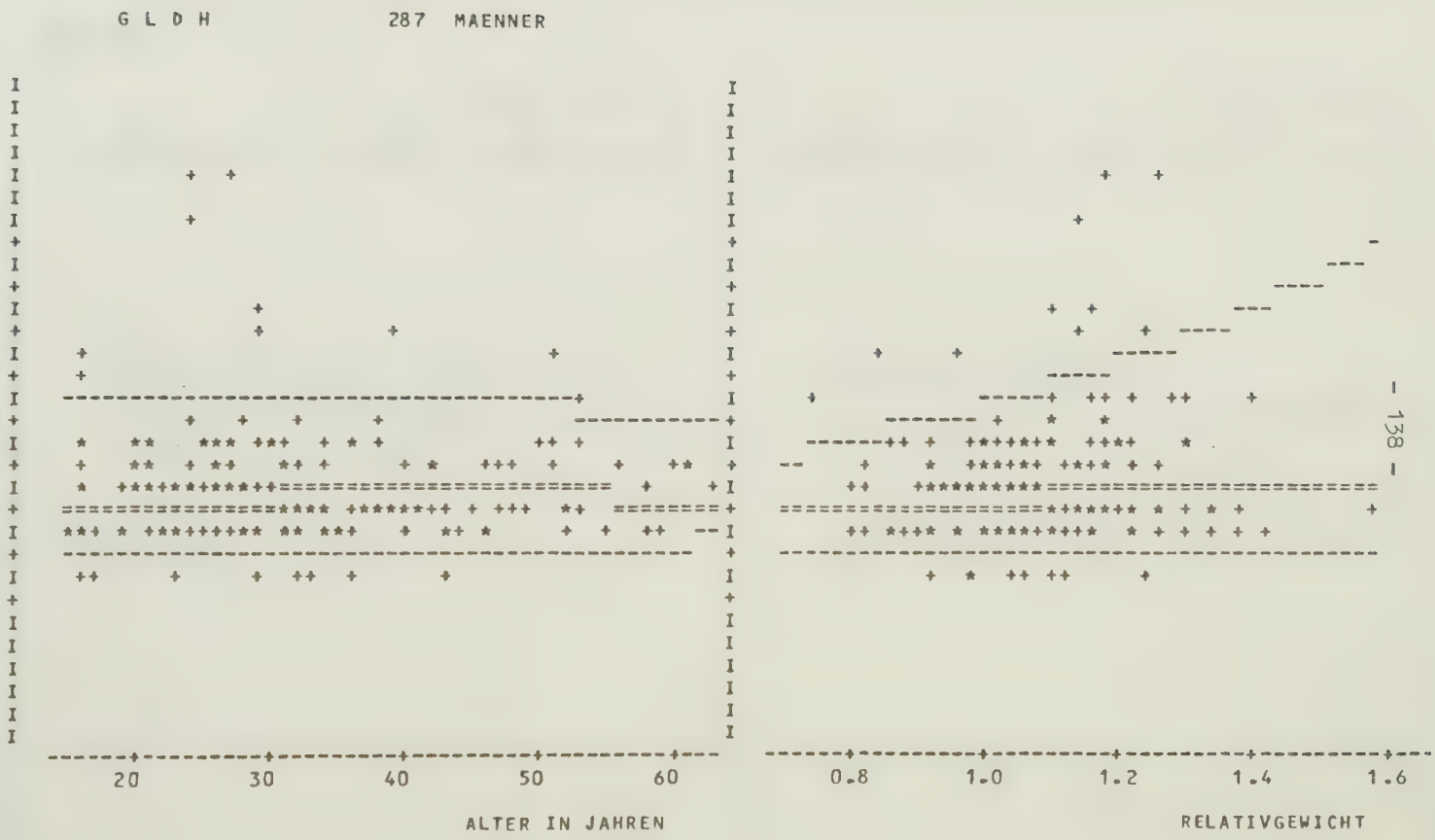

G L D H
287 MAENNER
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 20a

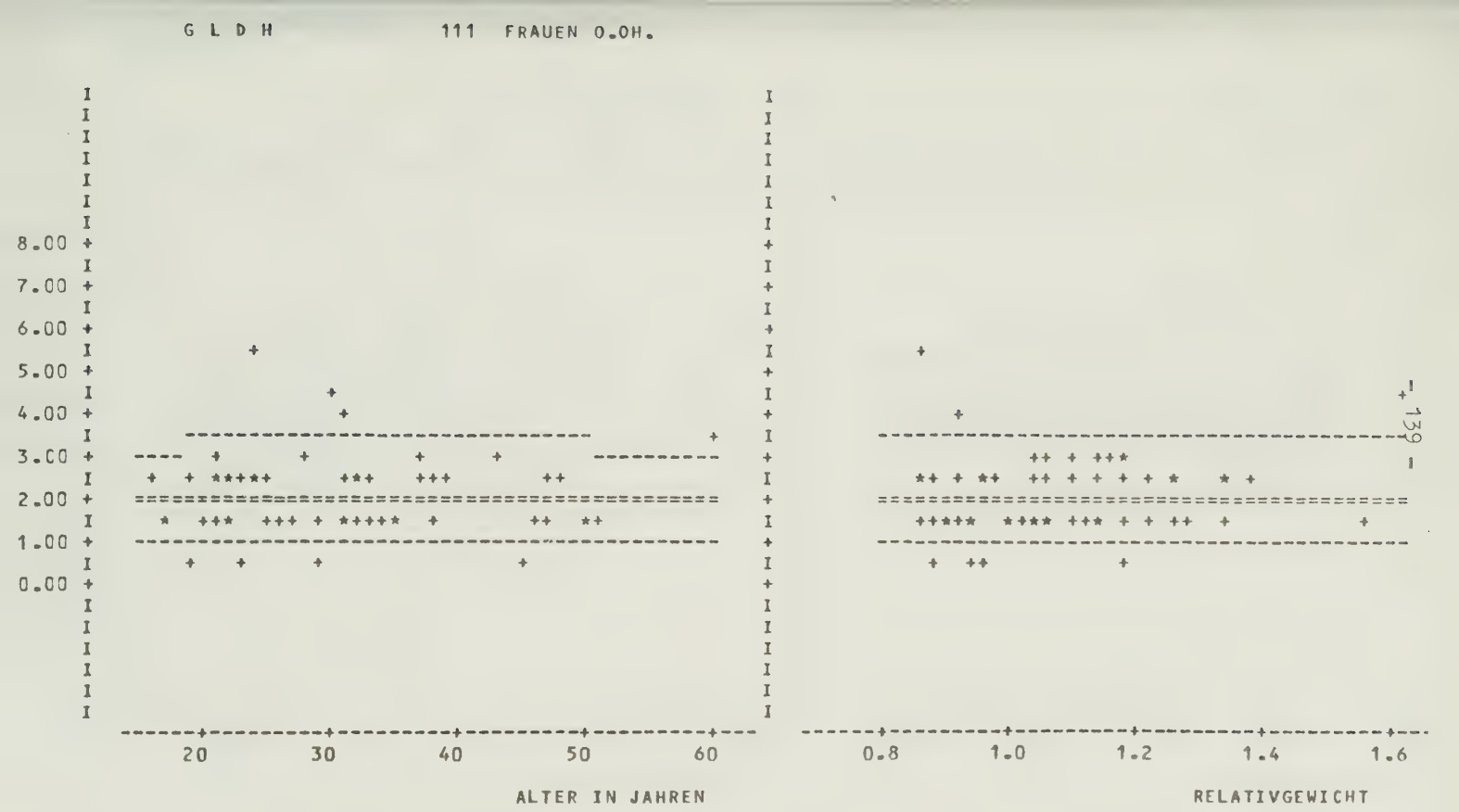

G L D H
111 FRAUEN O.OH.
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT
139

Abb. 20b

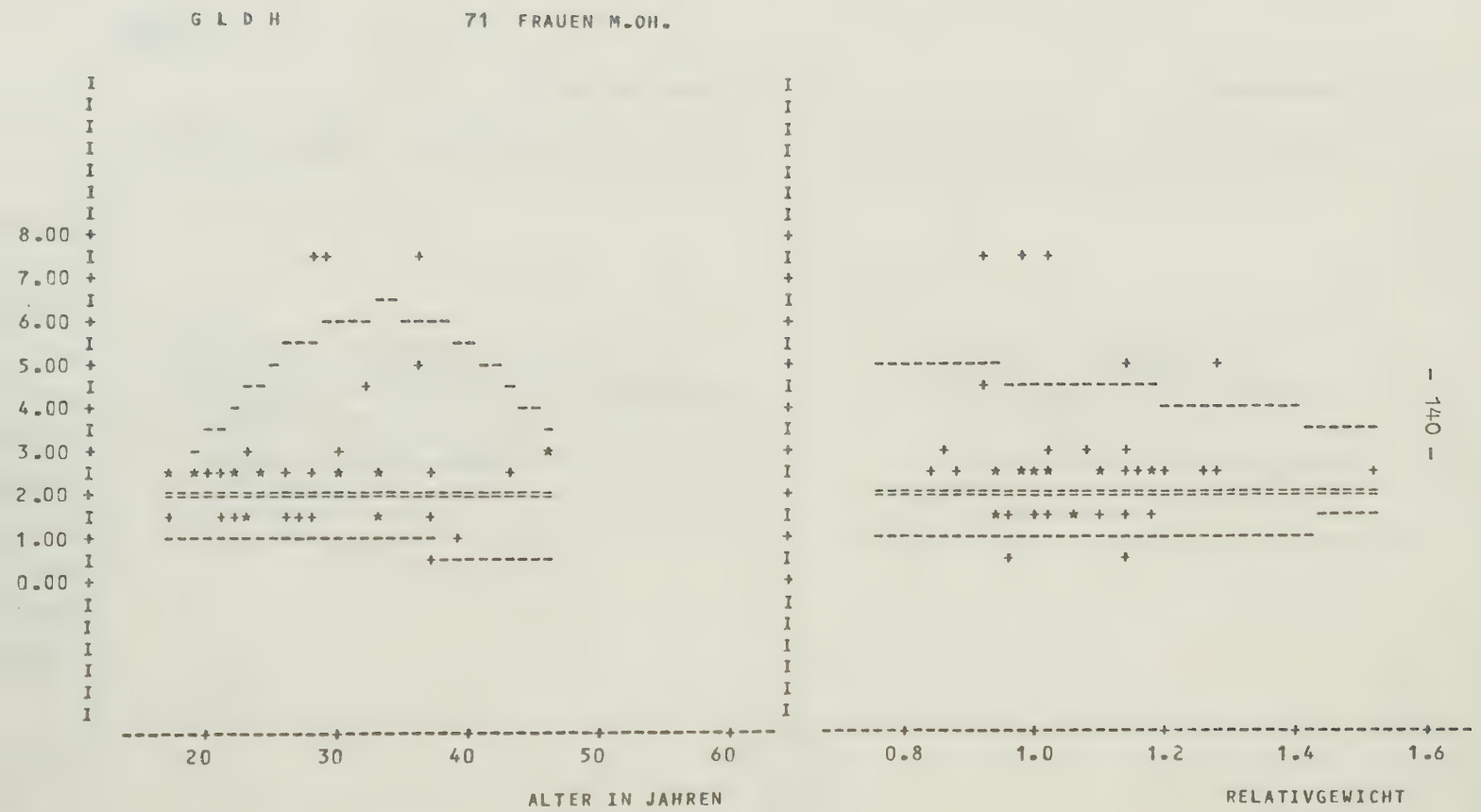

G L D H
71 FRAUEN M.OH.
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 20c

CHOLINESTERASE 293 MAENNER

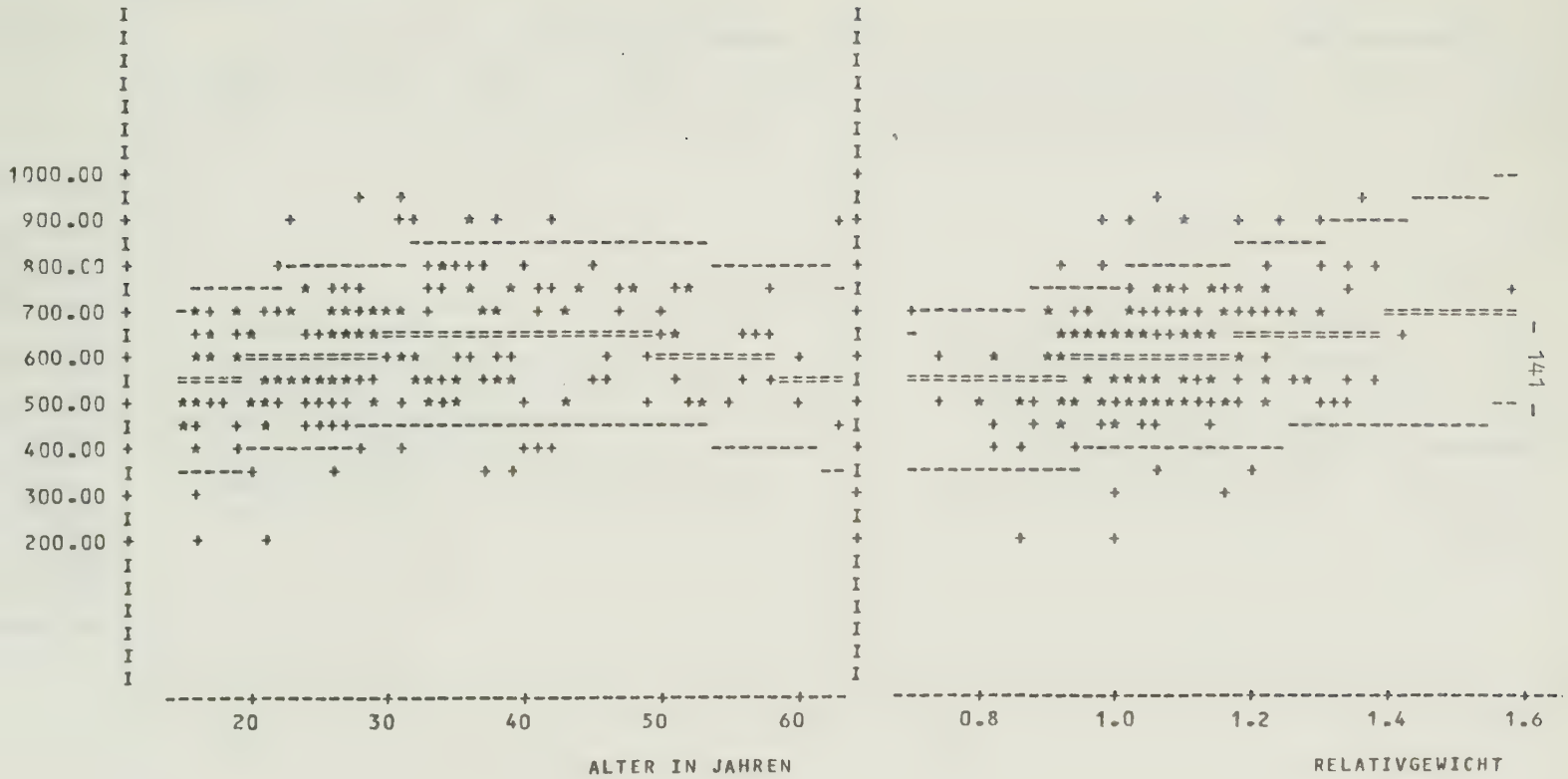


Abb. 21a

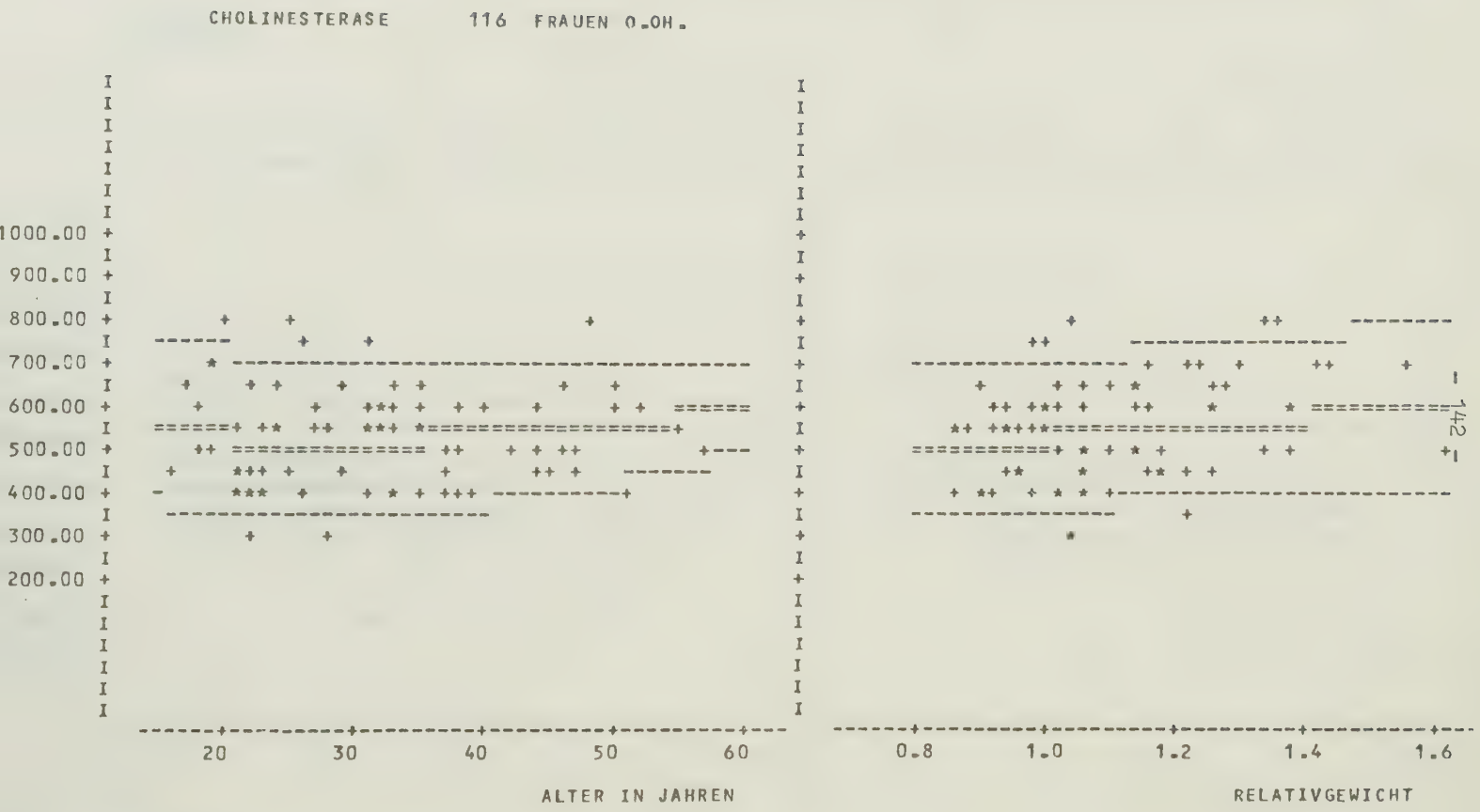

CHOLINESTERASE 116 FRAUEN O.OH.
1000.00
900.00
800.00
700.00
600.00
500.00
400.00
300.00
200.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT
142

Abb. 21b

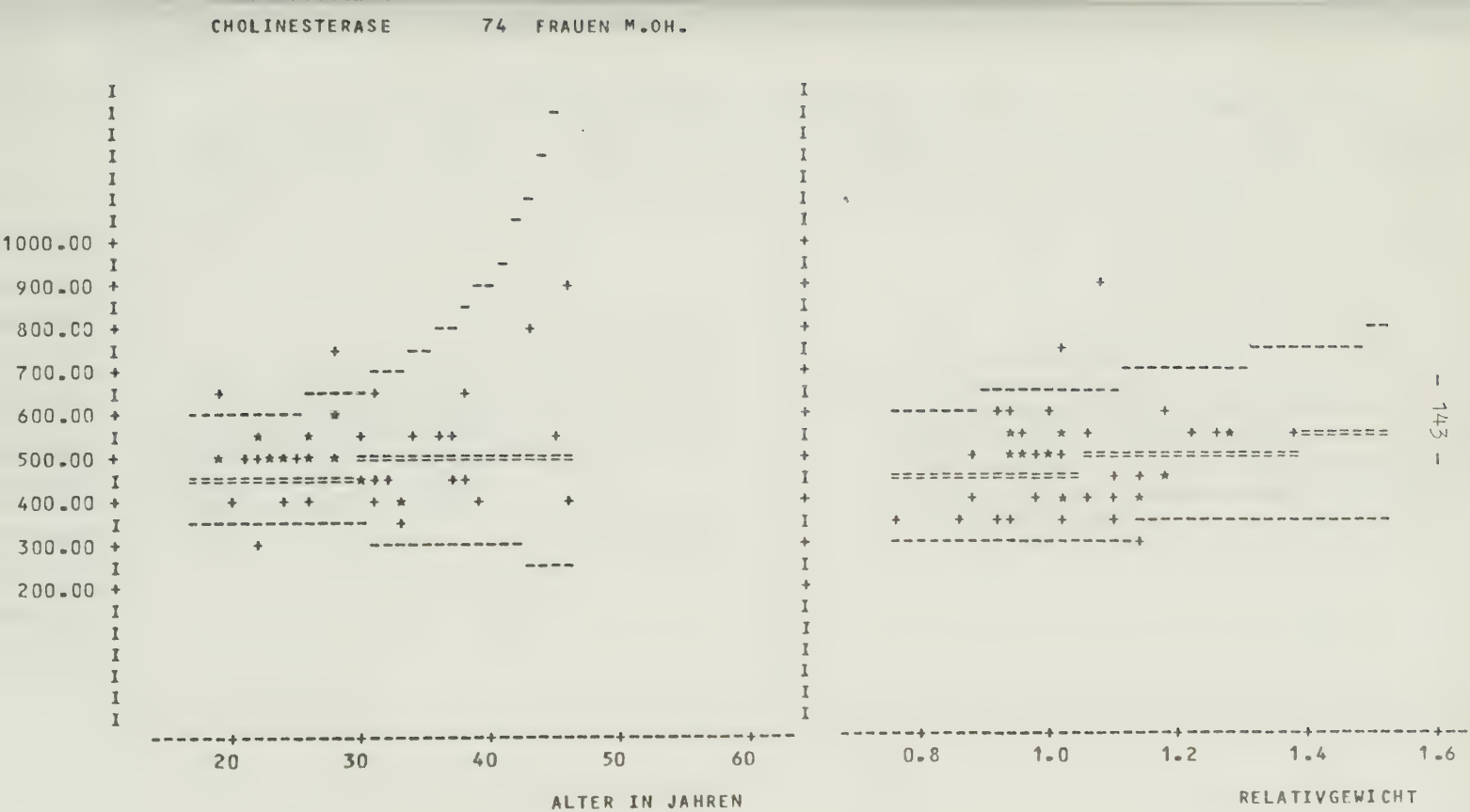

CHOLINESTERASE 74 FRAUEN M.OH.
1000.00
900.00
800.00
700.00
600.00
500.00
400.00
300.00
200.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 21c

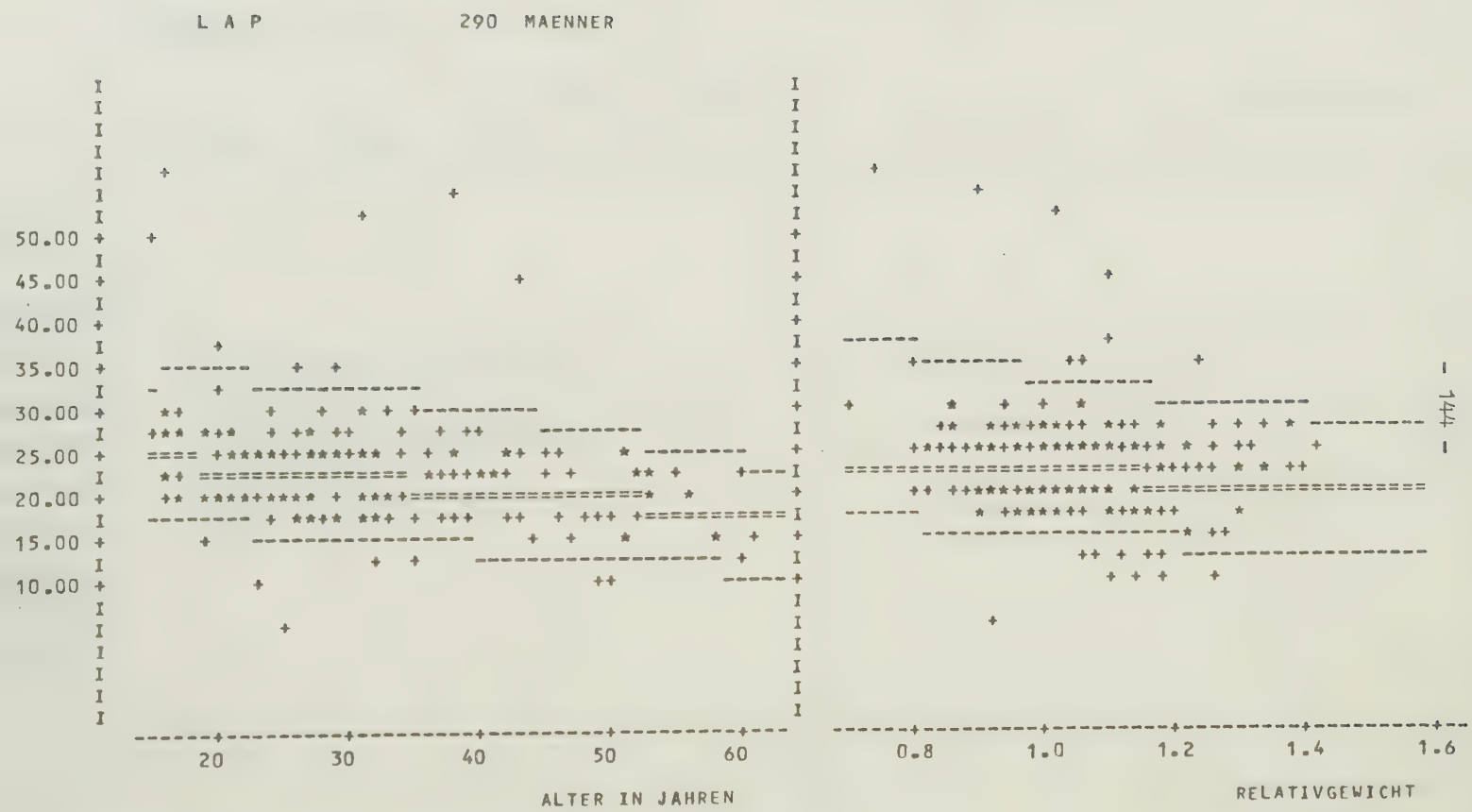

L A P
290 MAENNER
50.00
45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT
144

Abb. 22a

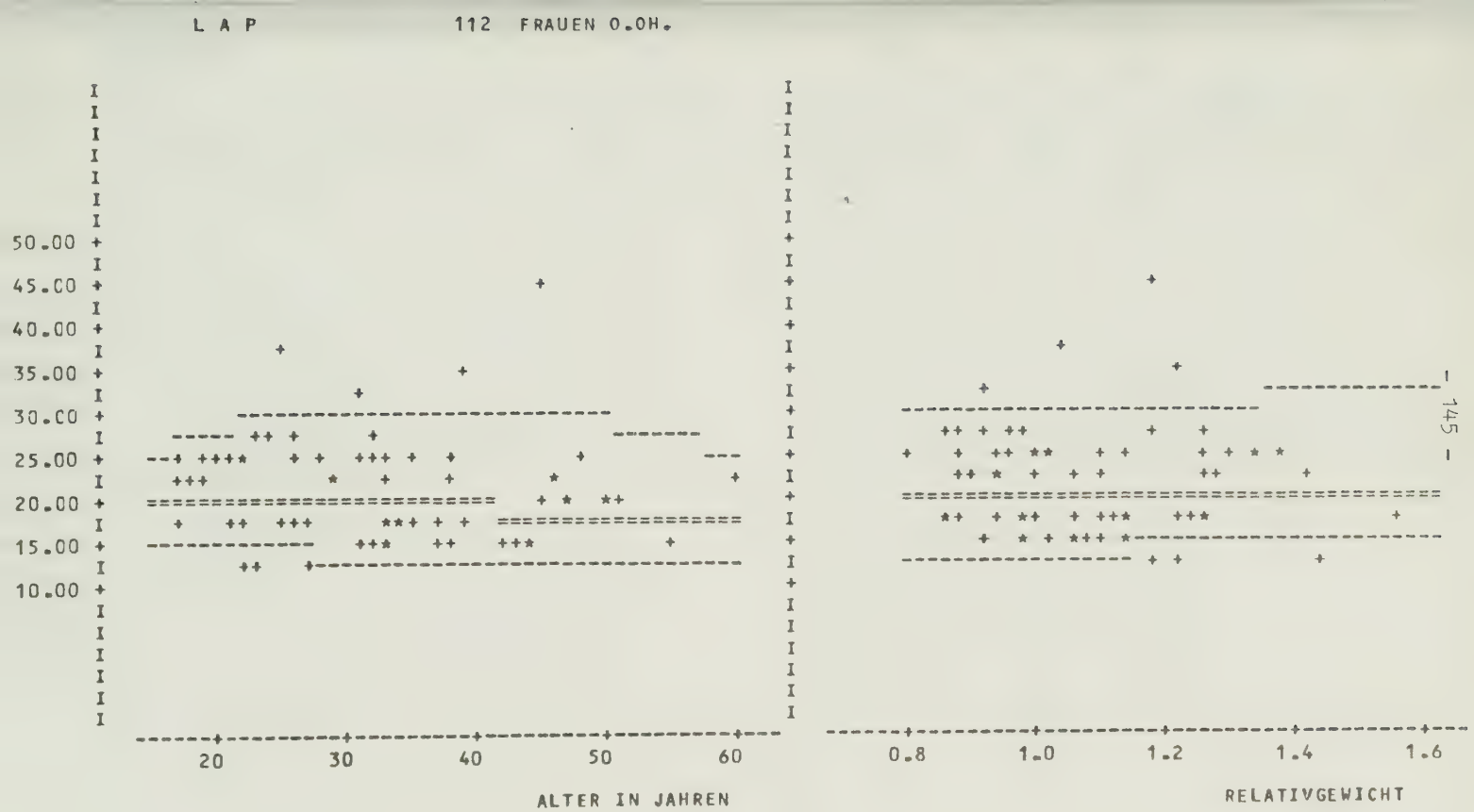

L A P
112 FRAUEN O.OH.
50.00
45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 22b

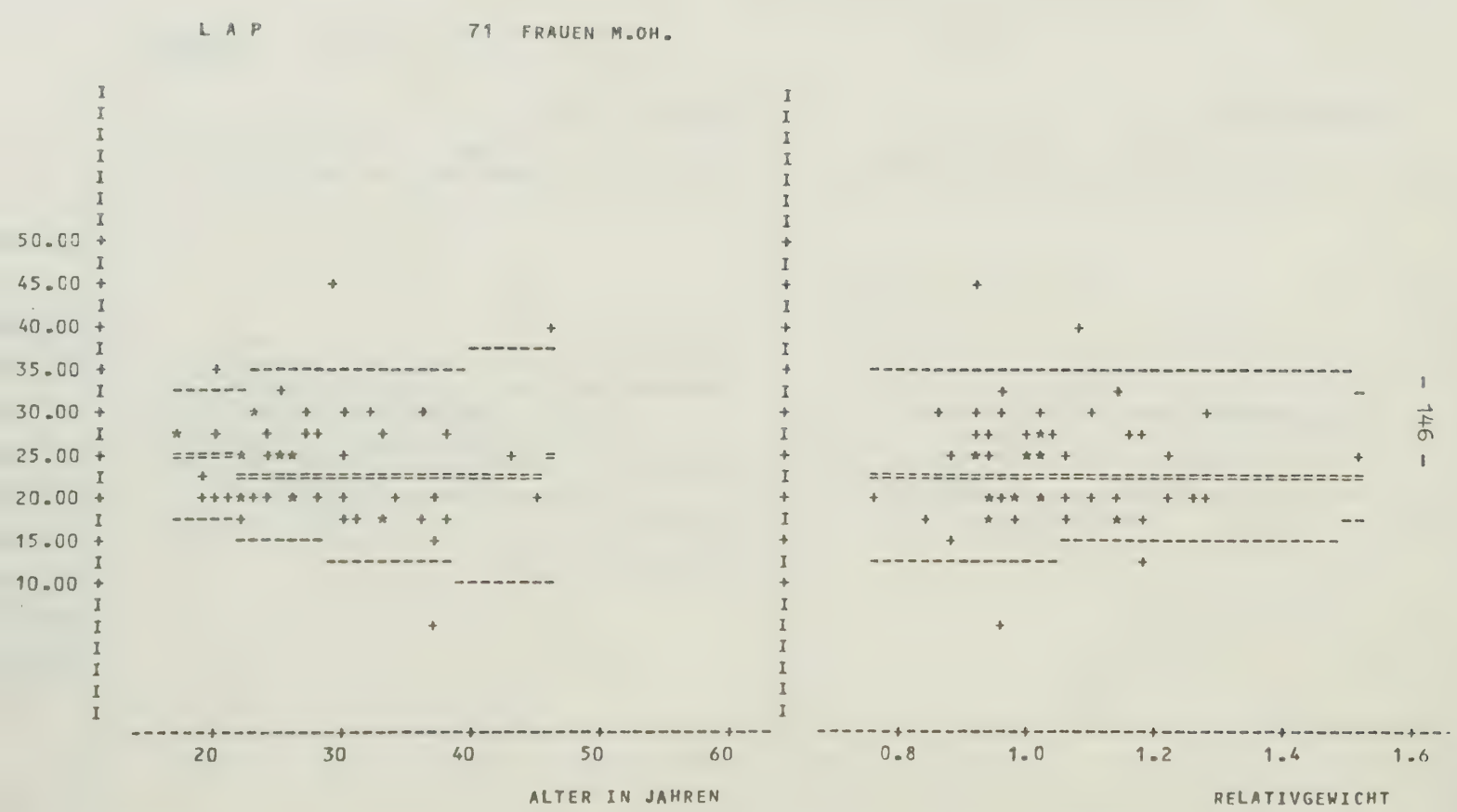

L A P
71 FRAUEN M.OH.
50.00
45.00
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
20
30
40
50
60
ALTER IN JAHREN
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
RELATIVGEWICHT

Abb. 22c

Legende zu Abbildung 23

Zweidimensionale Referenzwertverteilung (GOT über GPT aufgetragen) bei der Gruppe der Männer (n=283).

Der 90%-Bereich ist bei zweidimensionalen Normalverteilungen ein Ellipsoid. Im Falle schiefer Verteilungen nimmt der 90%-Bereich keulenartige Gestalt an.

Bei Verwendung der 5%- und 95%-Grenzen als Entscheidungsgrenzen werden zuviele Punkte (48 von 283) als außerhalb des "gesunden" Bereiches liegend eingestuft. Außerhalb des keulenförmigen 90%-Bereiches dagegen liegen nur 28 Punkte.

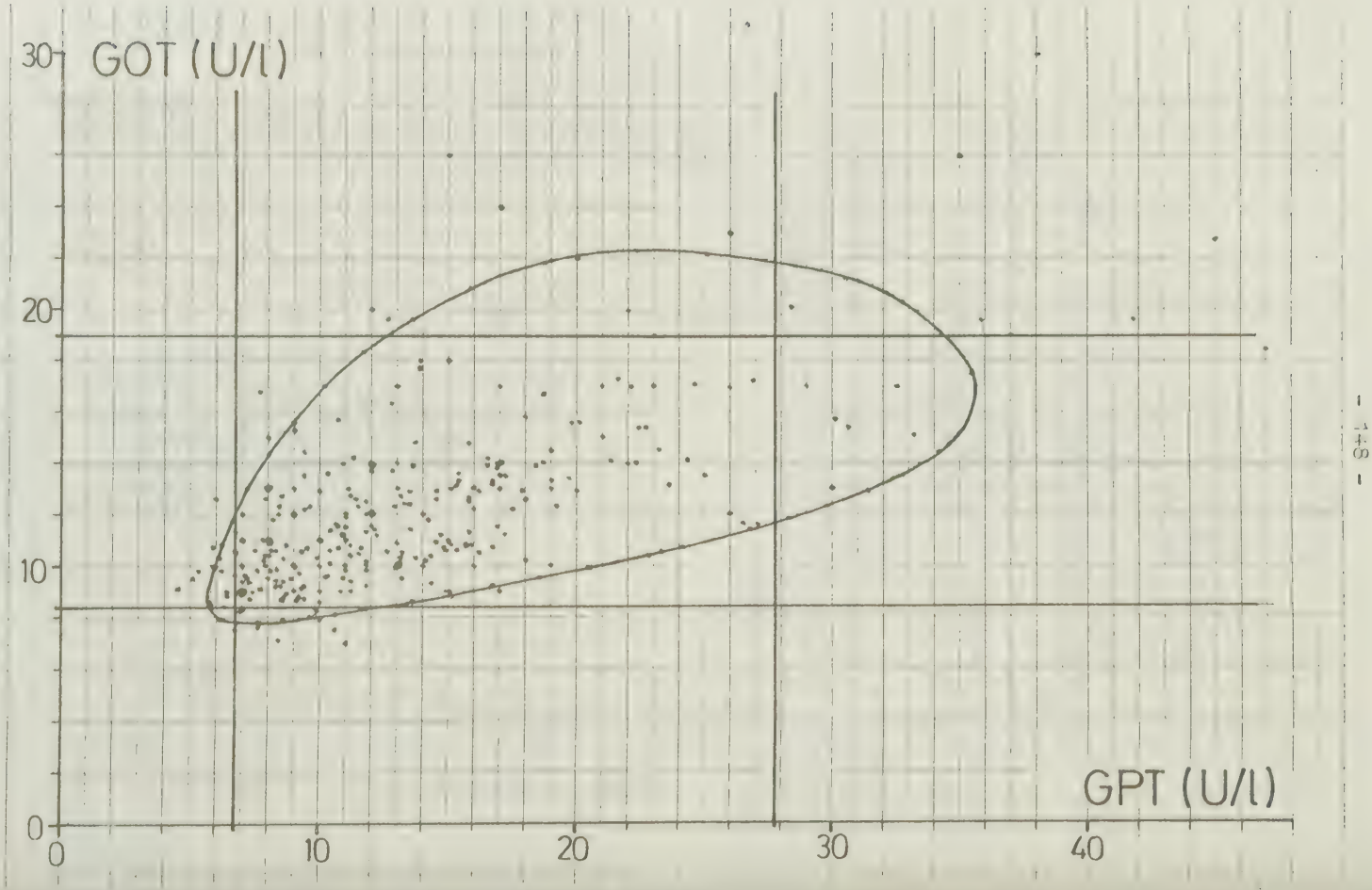


Abb. 23

8. LITERATURVERZEICHNIS

/1/ ACLAND,J.D. and LIPTON,S.
Precision in a Clinical Chemistry Laboratory
J.Clin.Path. 20 (1967) 780 - 785

/2/ AMADOR,E.
Health and Normality
J.Am.Med.Ass. 232 (1975) 953 - 955

/3/ AMBRUS,J.L., MINK,I.B., COUREY,N.G., NISWANDER,K., MOORE,R.H., AMBRUS,C.M. and LILLIE,M.A.
Thromboembolic Complication of Oral Contraceptive Therapy
Res.Comm.Chem.Pathol.and Pharm. 10 (1975) 197 - 200

/3a/ BARON,D.N., LEVIN,G.E. and WILKINSON,J.H.
Normal Range for Serum Transaminases
Brit.Med.J. (1971) 583

/4/ BARTLETT,M.S.
The Use of Transformations
Biometrics 3 (1947) 39 - 52

/5/ BAUMANN,H.
Festlegung eigener Normal- und pathologischer Bereiche
Med.Klin. 65 (1970) 1587 - 1592

/6/ BENNET,D.L., WARD,M.S. and DANIEL,W.A.
The Relationship of Serum Alkaline Phosphatase
Concentration to Sex Maturity Ratings in Adolescents
Pediatrics 88 (1976) 633 - 636

/7/ BERNHARDT,W. und CALAIS,U.
Enzymbestimmungen im Serum nach dosierter Muskelarbeit
im Rahmen der Beurteilung von Muskelatrophien
Nervenarzt 45 (1974) 244 - 248

/8/ v.BOROVICZENY,K.G. und MERTEN,R.
Systematik der Qualitaetskontrolle im Laboratorium.
2. Zuordnungskontrollen
Aerztl.Lab. 17 (1971) 349 - 352

/8a/ BOX,G.E.P. and COX,D.R.
An Analysis of Transformations
J.Royal Statist.Soc.,B 26 (1964) 211 - 243

/9/ BREUER,J. und STUCKY,W.
Enzymaktivitaeten im Serum und Plasma von Mensch, Hund und
Ratte sowie deren Veraenderungen beim Aufbewahren des Blutes
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 13 (1975) 355 - 360

/10/ BRUNDEN,M.N., CLARK,J.J. and SUTTER,M.L.
A General Method of Determining Normal Ranges
Applied to Blood Values for Dogs
Am.J.Clin.Path. 53 (1970) 332 - 339

/11/ BUETTNER,H.
Influence of Quality Control on Reference Values
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, Suppl. 126 (1972) 19.5

/12/ BUETTNER,H.
Praezisierung von Normalwertbereichen
In: Optimierung der Diagnostik, S.233
Hrsg.:H.Lang, W.Rick und L.Roka
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1973

/13/ BUETTNER,H., HANSERT,E. und STAMM,D.
Auswertung, Kontrolle und Beurteilung von Messergebnissen
In: Methoden der enzymatischen Analysen, S.281
Hrsg.:H.U.Bergmeyer, 2.Aufl.,Verlag Chemie Weinheim,1970

/13a/ BUNDESAERZTEKAMMER
Richtlinien der Bundesaerztekammer zur Durchfuehrung
der statistischen Qualitaetskontrolle und von Ringversuchen
im Bereich der Heilkunde
Dtsch.Aerztebl. 68 (1971) 2228 - 2231

/13b/ BUNDESAERZTEKAMMER
Ausfuehrungsbestimmungen und Erlaeuterungen zu den
Richtlinien der Bundesaerztekammer zur Durchfuehrung
der statistischen Qualitaetskontrolle und von
Ringversuchen im Bereich der Heilkunde
Dtsch.Aerztebl. 71 (1974) 961 - 965

/14/ Bundesforschungsauftrag
Normbereiche in der Klinischen Chemie
SFB 36 (Medizinische Statistik und Dokumentation)
Unterprojekt A - Leitung: S. Koller

/15/ COHEN,A.C.Jr.
Estimating Parameters of Logarithmic Normal Distributions by Maximum Likelihood
J.Am.Stat.Ass. 46 (1951) 206 - 212

/16/ COTLOVE,E., HARRIS,E.K. and WILLIAMS,G.Z.
Biological and Analytical Components of Variation in Long-Term Studies of Serum Constituents in Normal Subjects
III. Physiological and Medical Implications
Clin.Chem. 16 (1970) 1028 - 1032

/17/ CRAMER,H.
Mathematical Methods of Statistics
Princeton,N.Y.: Princeton University Press 1946

/18/ DIEM,K. und LENTNER,C. (Hrsg.)
Wissenschaftliche Tabellen, S.701
7.Aufl., Documenta Geigy, Basel, 1968

/19/ DYBKAER,R.
Concepts and Nomenclature in Theory of Reference Values
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, Suppl. 126 (1972) 19.1

/20/ DYBKAER,R.
Presentation of Reference Values in Relation to Patient Data
Newsletter - Int.Fed.Clin.Chem. (IFCC) 16 (1977) 9 - 10

/21/ DYBKAER,R. and GRAESBECK,R.
Theory of Reference Values
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 32 (1973) 1 - 7

/22/ EFROYMSON,M.A.
Correlation Analysis
In:Mathematical Methods for Digital Computers, P.191
Ed.: A.Ralfston and H.S.Wilfs - J.Wiley New York, 1969

/23/ ELVEBACK,L.R., GUILLIER,C.L. and KEATING,F.R.Jr.
Health, Normality, and the Ghost of Gauss
J.Am.Med.Ass. 211 (1970) 69 - 75

/24/ ENGLHARDT,A. und NOETGES,A.
Fehlerquellen bei Enzymuntersuchungen
Aerztl.Lab. 16 (1970) 42 - 49

/25/ FEISSLI,S., FORSTER,G., LAUDAHN,G. SCHMIDT,E. und SCHMIDT,F.W.
Normalwerte und Alterung von Hauptkettenenzymen im Serum
Klin.Wschr. 44 (1966) 390 - 396

/26/ FRIEDEL,R., MATTENHEIMER,H., TRAUTSCHOLD,I. und FORSTER,G.
Der vorgetaeuschte Enzymaustritt - Verteilung und Transport von Zellenzymen im extrazellulaeren Raum. - I. Mitteilung
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 14 (1976) 109 - 117

/27/ FRIEDEL,R., BODE,R. und TRAUTSCHOLD,I.
Verteilung heterologer, homologer und autologer Enzyme nach intravenoeser Injektion. - III. Mitteilung
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 14 (1976) 129 - 136

/28/ GALEN,R.S.
The Normal Range - A Concept in Transition
Arch.Pathol.Lab.Med. 101 (1977) 561 - 565

/29/ GALEN,R.S. and GAMBINO,S.R.
Beyond Normality: The Predictive Value and Efficiency of Medical Diagnosis
John Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto, 1975

/30/ GERBIG,K.
Grundlagen zur Enzymdiagnostik
Med.Lab. 24 (1971) 268 - 278

/31/ GOWENLOCK,A.H. and BROUGHTON,P.M.G.
The Influence of Accuracy and Precision on the Normal Range and on Acceptable Limits for an Analytical Result
Z.anal.Chemie 243 (1968) 774 - 780

/32/ GRAESBECK,R.
Types of Reference Groups
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, Suppl. 126 (1972) 19.2

/33/ GRAESBECK,R.
Reference Value Philosophy
Newsletter - Int.Fed.Clin.Chem. (IFCC) 16 (1977) 4 - 6

/34/ GRAESBECK,R.
Influence of Physiological and Related Factors
Newsletter - Int.Fed.Clin.Chem. (IFCC) 16 (1977) 7 - 8

/34a/ GRAMS,R.R., JOHNSON,E.A. and BENSON,E.S.
Laboratory Data Analysis System:
Section III - Multivariate Normality
Ann.J.Clin.Pathol. 58 71972) 188 - 200

/35/ GRIMM,H.
Transformationen von Zufallsvariablen
Biometr.Z. 2 (1960) 164 - 182

/36/ GROSS,R.
Medizinische Diagnostik - Grundlagen und Praxis
Heidelberger Taschenbuch 48, S.81
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1969

/37/ GUDER,W.G.
Gewinnung und Sicherung des Untersuchungsmaterials
fuer klinisch-chemische Untersuchungen
Med.Welt. 28 (1977) 1249 - 1251

/38/ GULLIK,H.D. and SCHAUBLE,M.K.
SD Unit System for Standardized Reporting and
Interpretation of Laboratory Data
Am.J.Clin.Path. 57 (1972) 517 - 522

/39/ GURKIN,M. and GRAINGER,F.
Factors Affecting the Variability of Kinetic Enzyme Assays
Am.J.Med.Techn. 40 (1974) 265 - 272

/40/ HAERTEL,A., HELGER,R. und LANG,H.
Einfluss der Reagenzien auf die Messwerte bei LDH- und
Transaminasebestimmungen
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem 6 (1968) 259 - 262

/41/ HANSEN,M.H., HURWITZ,W.N. and MADOW,W.G.
Sample Survey Methods and Theory
Vol.I Methods and Applications, p.513 ff
John Wiley & Sons, Inc., New York-London-Sydney, 1953

/42/ HARRIS,E.K.
Effects of Intra- and Interindividual Variation
on Appropriate Use of Normal Ranges
Clin.Chem. 20 (1974) 1535 - 1542

/43/ HARRIS,E.K. and DeMETS,D.L.
Estimation of Normal Ranges and Cumulative Proportions by Transforming Observed Distributions to Gaussian Form
Clin.Chem. 18 (1972) 605 - 612

/44/ HARRIS,E.K. and DeMETS,D.L.
Effects of Intra- and Interindividual Variation on Distributions of Single Measurements
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, Suppl. 126 (1972) 19.11

/45/ HARRIS,E.K., KANOFSKY,P., SHAKARJI,G. and COTLOVE,E.
Biological and Analytic Components of Variation in Long-Term Studies of Serum Constituents in Normal Subjects - II. Estimating Biological Components of Variation
Clin.Chem. 16 (1970) 1022 - 1027

/46/ HEALY,M.J.R.
Estimating Reference Values - Parametric Techniques
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, Suppl. 126 (1972) 19.10

/47/ HJELM,M.
Towards Standardized Specimen Collection
Newsletter - Int.Fed.Clin.Chem (IFCC) 16 (1977) 8

/48/ HODKINSON,H.M. and McPHERSON,C.K.
Alkaline Phosphatase in a Geriatric Inpatient Population
Age and Ageing 2 (1973) 28 - 33

/49/ HOFFMANN,R.G.
Statistics in the Practice of Medicine
J.Am.Med.Ass. 185 (1963) 864 - 873

/50/ HORNE,C.H.W., MALLINSON,A.C., FERGUSON,J. and GOUDIE,R.B.
Effects of Oestrogen and Progestogen on Serum Levels of
Alpha-2-Macroglobulin, Transferrin, Albumin, and IgG
J.Clin.Path. 24 (1971) 464 - 466

/51/ HUNTER,J.B. and CRITZ,J.B.
Effects of Training on Plasma Enzyme Levels in Man
J.Appl.Physiol. 31 (1971) 20 - 23

/52/ JOHNSON,N.L.
Systems of Frequency Curves
Generated by Methods of Translation
Biometrika 36 (1949) 149 - 176

/53/ KALDOR,J.
Some Thoughts on Enzyme Units
Med.J.Aust. 1 (1972) 134 - 135

/54/ KIEF,W. KLEIN,B. und MOELLER,E.
Enzymbewegungen unter koerperlicher Belastung
bei trainierten und untrainierten Probanden
Med.Klin. 67 (1972) 195 - 199

/55/ KNUSSMANN,R. TOELLER,M. und HOLLER,H.D.
Zur Beurteilung des Koerpergewichts
Med.Welt 23 (1972) 529 - 535

/56/ KOLLER,S.
Problems in Defining Normal Values
Bibl.Haematol.(Basel) 21 (1965) 125 - 128

/57/ KOLLER,S.
Die Problematik der Normalwerte in der Medizin
In: Automatisierung des Klinischen Laboratoriums -
Bericht ueber die 12.Jahrestagg. der GMDS, S.141 - 156
Hrsg.:G.Griesser und G.Wagner
Schattauer Verlag Stuttgart-New York, 1967

/58/ KOLLER,S.
Statistische Probleme bei der Ermittlung
von Normalwertbereichen oder Befundprofilen
Verh.d.Dtsch.Ges.f.Inn.Med., 81.Band, S.515
Verlag J.F.Bergmann Muenchen, 1975

/59/ KRAUSE,R.D., ANAND,V.D., GRUEMER,H.-D. and WILLKE,T.A.
The Impact of Laboratory Error on the Normal Range:
A Bayesian Model
Clin.Chem. 21 (1975) 321 - 324

/60/ KREUTZ,F.H.
Fehlermoeglichkeiten in der Ermittlung
von Normbereichen auf Grund Biologischer Varianz
Verh.d.Dtsch.Ges.f.Inn.Med., 81.Band, S.529
Verlag J.F.Bergmann Muenchen, 1975

/61/ KRIEG,A.F., GAMBINO,S.R. and Galen,R.S.
Why are Clinical Laboratory Tests Performed? -
When are they Valid?
J.Am.Med.Ass. 233 (1975) 76 - 78

/62/ LAUDAHN,G., HARTMANN,E., ROSENFELD,E.M., WEYER,H.
und MUTH,H.W
Normalwerte der Serum-Transaminasen bei Verwendung
substratoptimierter Testansaetze zur Aktivitaetsmessung
Klin.Wschr. 48 (1970) 838 - 847

/63/ LILLIEFORS,H.W.
On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality
with Mean and Variance Unknown
J.Am.Statist.Ass. 62 (1967) 399 - 402

/64/ LO,J.S. and KELLEN,J.A.
A Proposal for a More Uniform Output in Laboratory Data
Clin.Chim.Acta 41 (1972) 239 - 243

/65/ MAINLAND,D.
Normal Values in Medicine
Ann.N.Y.Acad.Sci. 161 (1969) 527 - 537

/66/ MAINLAND,D.
Remarks on Clinical 'Norms'
Clin.Chem. 17 (1971) 267 - 274

/67/ MAYR,K.
Normalbereich und diagnostischer Wert der
Gamma-Glutamyl-Transpeptidaseaktivitaet im Serum
Wien.Med.Wschr. 25/26 (1972) 393 - 394

/68/ MCQUEEN,M.J., WATSON,M.E. and GRIFFIN,D.
Normal Values at 37 CD for Serum LDH,
Alpha-HBDH, and GLDH
Clin.Chim.Acta 46 (1973) 5 - 10

/69/ MIALE,J.B. and KENT,J.W.
The Effect of Oral Contraceptives
on the Results of Laboratory Tests
Am.J.Obstet.Gynecol. 120 (1974) 264 - 272

/70/ MOSS,D.W.
Dilemmas in Quality Control of Enzyme Determinations
Clin.Chem. 16 (1970) 500 - 502

/71/ MURPHY,E.A.
The Normal and the Perils of the Sylleptic Argument
Perspect.Biol.Med. 15 (1972) 566 - 582

/72/ MURPHY,E.A. and ABBEY,H.
The Normal Range - A Common Misuse
J.Chron.Dis. 20 (1967) 79 - 88

/73/ N.N.
Overweight
Statistical Bulletin, Metropolitan Life Insurance Company, New York, 1960

/74/ OTTO,P., SCHMIDT,E. und SCHMIDT,F.W.
Enzymspiegel im Serum bei koerperlicher Arbeit und ambulanten Patienten
Klin.Wschr. 42 (1964) 75 - 81

/75/ PENTTILAE,I.M., JOKELA,H.A., VIITALA,A.J., HEIKKINEN,E., NUMMI,S., PYSTYNEN,P. and SAASTAMOINEN.J.
Activities of Aspartate and Alanine Amonitransferases and Alkaline Phosphatase in Sera of Healthy Subjects
Scand.J.Clin.Invest. 35 (1975) 275 - 284

/76/ PRELLWITZ,W., KAPP,S. und MUELLER,D.
Vergleich von Methoden zur Aktivitaetsbestimmung der Serumcholinesterase und deren diagnostischer Wertigkeit
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 14 (1976) 93 - 97

/77/ REED,A.H., CANNON,D.C., PILEGGI,V.J. and WINKELMAN,J.W.
Use of Confidence Intervals to Assess Precision of Normal Range Estimates
Clin.Biochem. 6 (1973) 29 - 33

/78/ REED,A.H., HENRY,R.J. and MASON,W.B.
Influence of Statistical Method Used
on the Resulting Estimate of Normal Range
Clin.Chem. 17 (1971) 275 - 284

/79/ RESSLER,N. and WHITLOCK,L.S.
Applications of Computer Produced
Frequency Distribution Curves
Clin.Chem. 13 (1967) 917 - 930

/80/ RICHTER,R.H.H.
Einfuehrung zum Thema Automation
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 7 (1969) 73 - 82

/81/ RICHTER,V. und ROTZSCH,W.
Enzyme und Altern
Z.Alternsforschg. 24 (1971) 17 - 22

/82/ RICHTERICH,R. and CANTZ,B.
Normal Values of Plasma Gamma-Glutamyl-
Transpeptidase in Children
Enzyme 13 (1972) 257 - 260

/83/ SACHS,L.
Statistische Auswertungsmethoden
2.Aufl., Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1969

/84/ SCHLEBUSCH,H., RICK,W., LANG,H. und KNEDEL,M.
Normbereiche der Aktivitaeten klinisch wichtiger Enzyme
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 765 - 766

/85/ SCHMIDT,E. und SCHMIDT,F.W.
Optimale Bedingungen zur Bestimmung der Transaminasen
und der Kreatin-Phosphokinase im Serum
und ihre Konsequenz fuer die Diagnostik
Z.anal.Chemie 243 (1968) 398 - 414

/86/ SCHMIDT,E. und SCHMIDT,F.W.
Aspekte der Enzym-Diagnostik
Med.Welt 18 (1970) 805 - 816

/87/ SCHMIDT,E. und SCHMIDT,F.W.
Theorie und Praxis der Enzym-Diagnostik
Wien.Klin.Wschr. 83 (1971) 353 - 360

/88/ SCHMIDT,E. und SCHMIDT.F.W.
Sinn und Unsinn von Enzymbestimmungen in der Diagnostik
Z.Ges.Inn.Med., 28.Suppl. (1973) 254 - 262

/89/ SCHMIDT,E. und SCHMIDT,F.W.
Diagnostische Signifikanz optimierter
Enzymaktivitaetsbestimmungen
In: Optimierung der Diagnostik, s.211
Hrsg.: H.Lang, W.Rick und L.Roka
Springer Verlag Berlin-Heidelbg.-N.Y., 1973

/90/ SCHNOHR,P.
Enzyme Concentrations in Serum
after Prolonged Physical Exercises
Danish Med.Bull. 21 (1974) 68 - 71

/91/ SERENY,G. and McLAUGHLIN,L.
Serum Alkaline Phosphatase Values in Normal Adolescents
Can.Med.Ass.J. 102 (1970) 1400 - 1401

/92/ SHARLAND,D.E.
Serum Alkaline Phosphatase: The Levels and Patterns
of Isoenzymes in the Non-Hospitalized Elderly
Age and Ageing 1 (1972) 168 - 176

/93/ SHARLAND,D.E.
Alkaline Phosphatase: The Isoenzyme Pattern in
the Elderly and Changes in Total Serum Levels with Age
Clin.Chim.Acta 56 (1974) 187 - 198

/94/ SIDELL,F.R. and KAMINSKIS,A.
Influence of Age, Sex, and Oral Contraceptives
on Human Blood Cholinesterase Activity
Clin.Chem. 21 (1975) 1393 - 1395

/95/ SIDELL,F.R. and KAMINSKIS,A.
Temporal Intrapersonal Physiological Variability of
Cholinesterase Activity in Human Plasma and Erythrocytes
Clin.Chem. 21 (1975) 1961 - 1963

/96/ SIEST,G., SCHIELE,F., GALTEAU,M.M., PANEK,E., STEINMETZ,J., FAGNANI,F. and GUEGUEN,R.
Aspartate Aminotransferase and Alanine Aminotranferase Activities in Plasma: Statistical Distributions, Individual Variations, and Reference Values
Clin.Chem. 21 (1975) 1077 - 1087

/97/ SIEST,G.
Health Screening in Producing Reference Values
Newsletter - Int.Fed.Clin.Chem. (IFCC) 16 (1977) 6-7

/98/ SIMONSON,E.
The Concept and Definition of Normality
Ann.N.Y.Acad.Sci. 134 (1966) 134 - 140

/99/ SITZMANN,F.C., LOEW,C., KALOUD,H. und PRESTELE,H.
Normalwerte der Serumtransaminasen GOT und GPT mit neuen Substrat-optimierten Standardmethoden
Klin.Paediat. 186 (1974) 346 - 352

/100/ SKANDSEN,S.
Finding the 'Reference' in Human Subjects
Newsletter - Int.Fed.Clin.Chem. (IFCC) 16 (1977) 6

/101/ STAMM,D.
Tagesschwankungen der Normalbereiche diagnostisch wichtiger Blutbestandteile
Verh.d.Dtsch.Ges.f.Inn.Med., 73.Band, S.982
Verlag J.F.Bergmann Muenchen, 1967

/102/ STATLAND,B.E., WINKEL,P. and BOKELUND,H.
Factors Contributing to Intra-Individual Variation
of Serum Constituents: 1. Within-Day Variation
of Serum Constituents in Healthy Subjects
Clin.Chem. 19 (1973) 1374 - 1379

/103/ STATLAND,B.E., WINKEL,P. and BOKELUND,H.
Factors Contributing to Intra-Individual Variation
of Serum Constituents: 2. Effects of Exercise and Diet
on Variation of Serum Constituents in Healthy Subjects
Clin.Chem. 19 (1973) 1380 - 1383

/104/ SUNDERMAN,F.W.JR.
Current Concept of 'Normal Values, 'Reference Values',
and 'Discriminant Values' in Clinical Chemistry
Clin.Chem. 21 (1975) 1873 - 1877

/105/ SUNDERMAN,F.W.JR. and KELLER,H.
Die heutige Auffassung ueber die Begriffe 'Normalwerte',
'Referenzwerte', 'Diskriminationswerte'
in der klinischen Chemie
Med.Labor 29 (1976) 110 - 118

/106/ THEFELD,W., HOFFMEISTER,H., BUSCH,E.W., KOLLER,P.U.
und VOLLMAR,J.
Referenzwerte fuer die Bestimmungen der Transaminasen
GOT und GPT sowie der Alkalischen Phosphatase
im Serum mit optimierten Standardmethoden
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 343 - 351

/107/ THOMSON,W.H.S.
Determination and Statistical Analysis
of the Normal Ranges for five Serum Enzymes
Clin.Chim.Acta 21 (1968) 469 - 478

/108/ TONKS,D.B.
A Study of the Accuracy and Precision of Clinical
Chemistry Determinations in 170 Canadian Laboratories
Clin.Chem. 9 (1963) 217 - 233

/109/ TONKS,D.B.
A Dual Program of Quality Control for Clinical
Chemistry Laboratories, with a Discussion
Allowable Limits of Error
Z.anal.Chemie 243 (1968) 760 - 765

/110/ VECCHIO,T.J.
Predictive Value of a Single Diagnostic Test
in Unselected Populations
The New Engl.J.Med. 21 (1966) 1171 - 1173

/111/ VETTER,K., GRIESCHE,H. und MOCH,K.
Serumfermente und ihr Verhalten
unter Physiologischen Bedingungen
Z.Ges.Inn.Med. 17 (1961) 359 - 364

/112/ VOGT,W., SANDEL,P., SCHWARZFISCHER,H. und KNEDEL,M.
Anwendung von Bewertungsverfahren
am Modell der Schilddruesen-Erkrankungen
Vortrag beim Merck-Symposium, Bonn, 18.-19.5.1979
(erscheint als Buchbeitrag)

/113/ WAHLS,E., ARNDT-HAUSER,A. und ORLOWSKE,A.
Gibt es jahreszeitliche Schwankungen
der GPT-Aktivitaet im Serum ?
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 1437 - 1446

/114/ WALD,A. and WOLFOWITZ,J.
Tolerance Limits for a Normal Distribution
Ann.Math.Statist. 17 (1946) 208 - 215

/115/ WARREN,M.P.
Metabolic Effects of Contraceptive Steroids
Am.J.Med.Sci. 265 (1973) 4 - 21

/116/ WEBER,E.
Grundriss der biologischen Statistik, S.109
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1972

/117/ WEISSHAAR,D., WOLFER,R., GOSSRAU,E., BAECKER,U.
und SCHWARZ,B.
Normbereich von Gamma-Glutamylpeptidase und - bei Messung
mit substratoptimierten Testansaetzen - von SGPT und SGOT
Med.Welt 25 (1974) 351 - 357

/118/ WEISSHAAR,D., GOSSRAU,E. und FADERL,B.
Normbereiche von Alpha-HBDH, LDH, AP und LAP
bei Messung mit substratoptimierten Testansaetzen
Med.Welt 26 (1975) 387 - 390

/119/ WERNER,M., BROOKS,S.H. and WETTE,R.
Strategy for Cost-Effective Laboratory Testing
Human Pathol. 4 (1973) 17 - 30

/120/ WIDMANN,F.K.
Goodale's Clinical Interpretation
of Laboratory Tests, p.103
F.A.Davis Company, Philadelphia, 1973

/121/ WILKS,S.S.
Determination of Sample Sizes for Setting Tolerance Limits
Ann.Math.Statist. 12 (1941) 91 - 96

/122/ WILLIAMS,G.Z.
The Nature and Use of Individual Person's
Reference Limits in Clinical Chemistry
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 29, Suppl. 126 (1972) 19.3

/123/ WILLIAMS,G.Z., YOUNG,D.S., STEIN,M.R. and COTLOVE,E.
Biological and Analytical Components of Variation
in Long-Term Studies of Serum Constituents
in Normal Subjects - 1. Objectives, Subject Selection,
Laboratory Procedures and Estimation of Analytic Deviation
Clin.Chem. 16 (1970) 1016 - 1021

/124/ WINKEL,P., LYNGBYE,J. and JOERGENSEN,K.
The Normal Region - A Multivariate Problem
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 30 (1972) 339 - 344

/125/ WINKEL,P.
Statistical Analysis of Reference Data
newsletter - Int.Fed.Clin.Chem. (IFCC) 16 (1977) 8 - 9

/126/ WINKELMANN,J.W., CANNON,D.C., PILEGGI,V.J. and REED,A.H.
Estimation of Norms from a Controlled Sample Survey -
II. Influence of Body Habitus, Oral Contraceptives,
and other Factors on Values for the Normal Range
Derived from the Sma12/60 Screening Group of Tests
Clin.Chem. 19 (1973) 488 - 491

/126a/ WISSER,H.
Das zuverlaessige und vergleichbare Analysenresultat
Med.Welt 28 (1977) 1251 - 1254

/127/ WISSER,H.
Persoenliche Mitteilung, 1979

/128/ WISSER,H., DOERR,P., STAMM,D., FATRANSKA,M., GIEDKE,H.
und WEVER,R.
Tagesperiodik der Ausscheidung von Elektrolyten,
Katecholaminmetaboliten und 17-Hydroxycorticosteroiden
im Harn
Klin.Wschr. 51 (1973) 242 - 246

/129/ YEUNG,D.L. and CHAN,P.L.
Effects of a Progestogen and a Sequential Type Oral Contraceptive on Plasma Vitamin A, Vitamin E, Cholesterol, and Triglycerides
Am.J.Clin.Nutr. 28 (1975) 686 - 691

/130/ YOUNG,D.S., HARRIS,E.K. and COTLOVE,E.
Biological and Analytical Components of Variation in Long-Term Studies of Serum Constituents in Normal Subjects - IV. Results of a Study Designed to Eliminate Long-Term Analytic Deviations
Clin.Chem. 17 (1971) 403 - 410

/131/ YOUNG,D.S., THOMAS,D.W., FRIEDMAN,R.B. and PESTANER,L.C.
Bibliography: Drug Interferences with Clinical Laboratory Tests
Clin.Chem. 18 (1972) 1041 - 1303

/132/ ZEIN,M. and DISCOMBE,G.
Serum Gamma-Glutamyl-Transpeptidase as a Diagnostik Aid
The Lancet (1970) 748 - 750

Am Ende dieser Arbeit möchte ich allen danken,
die an ihrem Zustandekommen beteiligt waren.

Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. M. Knedel
für die Überlassung des Themas, für die Möglichkeit,
Planung und Durchführung der Arbeit sehr selbständig
zu gestalten sowie für die stets großzügige Unterstützung.

Sehr herzlich danke ich auch Herrn Priv.Doz. Dr. W. Vogt,
der in vielen fruchtbaren Diskussionen die Entstehung
dieser Arbeit sehr gefördert hat.

Ebenso danke ich der gesamten Mannschaft des Rechenzentrums des Klinikums Großhadern unter Leitung von
Herrn Dr. R. Greiller für ihr großzügiges Entgegenkommen bei allen rechentechnischen und organisatorischen Fragen.

Peter Sandel
Wastl-Witt-Str. 46
8000 München 21

26. Juni 1979

L E B E N S L A U F

17. 7.1937	geboren in Berlin als Sohn des Chirurgen Dr.med. Eberhard Sandel und seiner Ehefrau Gertrude Sandel, geb. Winkler
28. 6.1968	Eheschließung mit Irmtraud Hutter, Krankenschwester, zwei Kinder
	Besuch der Volksschule in Bendsburg/Oberschlesien und in mehreren Orten der Kreise Überlingen und Ravensburg
	Besuch der Oberschule in Wilhelmsdorf, Kreis Ravensburg, bis zum Abschluß der 5. Klasse
1.10.1952- 1.10.1958	3 1/2-jährige Maschinenschlosserlehre mit abschließender Facharbeiterprüfung am 6.3.1956, 1 Jahr Schlossertätigkeit und 1/2 Jahr Technische Zeichentätigkeit bei Firma Index-Werke in Eßlingen am Neckar, unterbrochen vom
1. 4.1957- 1. 4.1958	durch Ableistung des Grundwehrdienstes beim Grenadierbataillon in Amberg/Oberpfalz
1.10.1958- 1. 3.1962	Studium des Allgemeinen Maschinenbaues an der Staatlichen Ingenieurschule Eßlingen am Neckar mit abschließender Staatlicher Ingenieurprüfung am 15.2.1962
1. 3.1962- 1.11.1965	2 Jahre Ingenieurtätigkeit bei Firma Index-Werke in Eßlingen und 1 1/4 Jahre an der Technischen Hochschule Stuttgart
	Während dieser Zeit nebenberuflich Vorbereitung zum Abitur bei der Akademikergesellschaft für Erwachsenenfortbildung (AKAD) in Stuttgart
4.12.1965	Reifeprüfung am Gymnasium Gernsheim am Rhein

1965	Beginn des Medizinstudiums in Heidelberg
1966	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1968	Ärztliche Vorprüfung in Heidelberg
17. 6.1971	Ärztliche Prüfung in München
1. 7.1971- 1. 7.1972	Medizinalassistentenzeit in Krumbach/Schwaben (Innere Medizin:Dr.J.Winkler), in Penzberg (Chirurgie:Dr.P.Knoop) und in Bad Heilbrunn (Internistische Praxis:Dr.M.Bleyer)
31. 7.1972	Bestallung als Arzt
1.10.1972- 1.10.1974	Als Angestellter des Rechenzentrums des Fachbereichs Medizin im Klinikum Großhadern der Universität München Labordatenverarbeitung im Klinisch-Chemischen Institut am Städt. Krankenhaus München-Harlaching (Chefarzt:Professor Dr.M.Knedel)-
	daneben seit 1971 mehrere Semester Mathematik mit Schwerpunkt Informatik und Statistik
8.11.1973	Mathematik-Vordiplom mit Nebenfach Informatik
Seit 1.10.1974	Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten am Institut füt Klinische Chemie am Klinikum Großhadern (Direktor: Professor Dr.M.Knedel) mit medizinisch-statistischer Tätigkeit
	Wissenschaftliche Arbeiten erfolgten seit Anfang 1974 auf dem Gebiet der Auswertung von Radio-Immunoassays, der Myokardinfarkt-Größenschätzung aus der Creatinkinasekonzentration und der labordiagnostischen Wertigkeit von Schildrüsenparametern

P. Landt